

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktoren: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Frhr. v. Kress
Prof. Dr. M. Schwab

DIE BESTIMMUNG DES C-REAKTIVEN
PROTEINS IM VERLAUF DES ASTHMA
BRONCHIALE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

1971

vorgelegt von

Sabine Magnus, geb. Loeckell
aus Frankfurt/Oder

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktoren: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Frhr. v. Kress
Prof. Dr. M. Schwab

DIE BESTIMMUNG DES C-REAKTIVEN
PROTEINS IM VERLAUF DES ASTHMA
BRONCHIALE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabine Magnus, geb. Loeckell
aus Frankfurt/Oder

Referent: Professor Dr. med. Hermann Michel

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Herzheimer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10. August 1971

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1.0. Einleitung und Problemstellung	3
2.0. Grundlagen	4
2.1. Zur Bedeutung des CRP	4
2.1.1. Geschichte	4
2.1.2. Chemische Eigenschaften	6
2.1.3. Biologische Bedeutung	8
2.1.4. Klinische Bedeutung	10
2.2. Allgemeines zur Methodik	12
2.2.1. Kapillar-Präzipitin-Test nach Anderson und McCarty	13
2.2.2. Latex-CRP-Agglutinationstest	15
2.2.3. Immundiffusion im Agargel nach Ouchterlony	16
2.2.4. Aufsteigende Papierchromatographie nach Stöss	17
2.3. Patientengut	18
3.0. Versuchsergebnisse	22
3.1. Kapillar- und Latextest	22
3.1.1. Patientengruppe I - 8 Patienten, im Status asthmaticus aufgenommen, mit Exacerbationen während des Klinik-aufenthaltes	22
3.1.2. Patientengruppe II - 15 Patienten, im Status asthmaticus zur Behandlung gekommen, ohne weitere Exacerbationen	39
3.1.3. Patientengruppe III - 11 Patienten mit geringeren Beschwerden als denen eines Status asthmaticus und ohne Exacerbationen	45

	Seite
3.1.4. Patientengruppe IV - 6 Patienten, mit asthmatischen Beschwerden aufgenommen, während des Klinikaufenthaltes Komplikationen anderer Genese	48
3.1.5. Zusammenfassung für Kapillar- und Latextest	54
3.2. Immundiffusion in Agargel nach Ouchterlony	57
3.3. Aufsteigende Papierchromatographie nach Stöss	61
3.4. Vergleich des CRP-Nachweises mit anderen unspezifischen Reaktionen	68
3.4.1. Temperatur	69
3.4.2. Leukozytenzahl	70
3.4.3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	71
4.0. Auswertung und Diskussion	74
4.1. Aussage über die Methodik	74
4.2. Diskussion	76
5.0. Zusammenfassung	80
6.0. Literaturverzeichnis	81

1.0. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Frühere Arbeiten (1,5,6,18,36,42,68,71,78,86,95) haben beim Asthma bronchiale punktuell ein Auftreten des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutserum beobachtet, doch wurde das CRP bisher nicht während des Krankheitsverlaufs verfolgt. Gerade als empfindliche Verlaufskontrolle, die eine Aussage über die Aktivität zuläßt, hat sich der Nachweis des Proteins in der modernen Rheumatologie aber bewährt(3,5,12,82). Dazu kommt, daß die Beurteilung der asthmatischen Aktivität vorwiegend auf die klinischen Erscheinungen angewiesen ist. Ein sensibles und objektives Hilfsmittel wäre hier nützlich.

Die vorliegende Arbeit untersucht deshalb an Hand von Verlaufskontrollen die Frage, ob zwischen CRP-Konzentration im Serum und asthmatischem Krankheitsgeschehen eine Abhängigkeit besteht, die einen Rückschluß vom CRP-Gehalt auf die Aktivität des asthmatischen Prozesses erlaubt. Für die CRP-Bestimmung wurden vier Verfahren nebeneinander verwendet. Die Vergleichsmöglichkeit ließ ein sichereres Ergebnis und zugleich eine Aussage über die geeignetste Nachweismethode erwarten. Schließlich wurden weitere Reaktionen (Temperatur, BSG, Leukozytenzahl) überprüft und hinsichtlich ihrer Relation zum asthmatischen Geschehen mit dem CRP-Nachweis verglichen.

2.0. GRUNDLAGEN

2.1. ZUR BEDEUTUNG DES CRP

2.1.1. GESCHICHTE

Die Entdeckung des C-reaktiven Proteins geht auf Tillett und Francis zurück (1930). Bei der Erforschung der Antikörper gegen verschiedene Pneumokokken fanden sie im Serum Pneumoniekranker eine Substanz, die mit der Fraktion C des Pneumokokkenleibes, einem typenunspezifischen Polysaccharid, ein Präzipitat bildet (85).

Schon Tillett und Francis beobachteten, daß die Substanz nicht nur bei Pneumokokkeninfektionen auftritt, sondern auch in Fällen von rheumatischem Fieber und Staphylo- und Streptokokkeninfektionen.

1933 konnte Ash (4) die gleiche Reaktion auch bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien (*Salmonella Coli*) nachweisen. Bei Patienten mit rheumatischem Fieber fiel hier eine Präzipitation bei besonders hohen Titern auf. Weiter konnte Ash beobachten, daß die mit dem C-Polysaccharid reagierende Substanz schnell im Serum erscheint und verschwindet und nur in der akuten Phase einer Erkrankung auftritt.

1939 stellte der Schwede Löfström fest, daß unter gewissen Bedingungen eine Substanz im Serum auftritt, die eine Kapselschwellung der Pneumokokkentypen 27 und 28, manchmal auch der Typen 9, 10, 16, 17, 18, 21 und 23 hervorruft (49).

Fünf Jahre später konnte derselbe Forscher die Identität der für die Kapselschwellung verantwortlichen Substanz mit dem C-reaktiven Protein nachweisen (51).

Den Proteincharakter der mit dem C-Polysaccharid rea-

gierenden Komponente im Serum hatten inzwischen (1941) Abernethy und Avery (2) entdeckt. Als Bezeichnung des Eiweißkörpers bürgerte sich bald der Name C-reaktives Protein (CRP) allgemein ein. Doch verwenden einige Autoren für das CRP auch den Begriff acute-phase-protein synonym wegen seiner Eigenschaft als acute-phase-reactant.

Ebenfalls im Jahr 1941 gelang es MacLeod und Avery (53) das CRP in hochgereinigter Form durch Fraktionierung aus dem Serum zu isolieren.

Später (1947) vermochte dann McCarty (54) ein reines CRP aus pathologischen serösen Exsudaten in kristalliner Form zu gewinnen.

MacLeod und Avery entdeckten erstmals, daß das CRP für das Kaninchen ein spezifisches Antigen ist, gegen das es bei Immunisierung mit der Bildung eines hochspezifischen Antiserums antwortet. Auf der Grundlage dieser Antigen-Antikörperreaktion entwickelten Anderson und McCarty (3) für den Nachweis des C-reaktiven Proteins eine neue Methode, die sich durch leichtere Ausführbarkeit und wesentlich höhere Empfindlichkeit den bisherigen Bestimmungsverfahren mit der Pneumokokken-C-Polysaccharidlösung bzw. der Kapselschwellungsreaktion weit überlegen zeigte.

2.1.2. CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

Als Eiweißkörper mit einem N-Gehalt von 14,66% (54) kristallisiert das C-reaktive Protein in rhomboidförmigen Platten. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei 4,82 (92). Dagegen wird seine Löslichkeit durch Anwesenheit von Salzen und anderen Proteinen erhöht (54). Die Unlöslichkeit des CRP in kalziumhaltigem Wasser ist auf eine Komplexbindung der Lipide in vivo zurückzuführen, da es nach deren Extraktion in Alkohol und Aether löslich wird (53,61,92).

Durch Erhitzen über 65 Grad wird das CRP unwirksam, es verliert seine antigenen Eigenschaften (2).

Nach Einfrieren (27) dagegen oder Kühlung auf 4 Grad läßt sich CRP noch nach Monaten in gleicher Aktivität nachweisen (80).

Zunächst erschien es als sicher, daß es sich beim CRP um einen einheitlichen Stoff handelte. Daher erregten die Untersuchungen Librettis und seiner Mitarbeiter (47) Aufsehen, die mittels Geldiffusion drei antigene Komponenten im CRP verschiedener Patienten feststellten. In einer späteren Untersuchung konnten die gleichen Autoren (48) dagegen keine immunologischen Differenzen zwischen den CRP-Arten verschiedener Patienten feststellen. Die Autoren führten ihre unterschiedlichen Befunde auf die verwendeten unterschiedlichen Techniken zurück. Bei der ersten Untersuchung hatten sie mit Präzipitation im Agarmilieu, bei der zweiten mit der empfindlicheren Komplement-Bindungsreaktion gearbeitet. Dafür, daß das CRP ein homogenes Protein ist, sprechen vor allem die Untersuchungen von Wood und Mitarbeitern, (92), die kristallines CRP mit Langzeitelektrophorese

und in der Ultrazentrifuge untersuchten. Gegen die Existenz verschiedener CRP-Komponenten sprachen auch die Ergebnisse von Cleve, Gautier und Müller (13,21, 61).

Wegen des geringen Anteils des Akute-Phase-Proteins am Gesamteiweiß (unter 2 ‰) (48) konnten lange keine einheitlichen Angaben über seine Lokalisation im Serum-Eiweißspektrum gemacht werden. Die meisten Autoren masen dem C-Protein die elektrophoretische Beweglichkeit des Beta-Globulins bei (21,61,92). Bustamente und Mitarbeiter (8) lokalisierten es ebenfalls mit Hilfe der Immunelektrophorese, Zach und Zimmermann (98) mit der Durchlauf und Immunelektrophorese im Bereich der Gammaglobuline.

Philipson und Tveteras (67) fanden es mittels Zonen-elektrophorese in Zellolosesäulen in phi-Stellung, also zwischen dem Beta- und Gammaglobulin.

Schulze und Mitarbeiter (75), die das CRP zu den Gammaglobulinen rechnen, vertreten die Auffassung, daß es sich möglicherweise um eine Gruppe immunologisch verwandter Globuline mit unterschiedlichem Gehalt an endständigen Neuraminsäureresten handelt. Damit könnten elektrophoretische Beweglichkeitsunterschiede erklärt werden.

2.1.3. BIOLOGISCHE BEDEUTUNG

Das C-reaktive Protein erscheint im Serum in der akuten Phase der meisten Entzündungen ebenso wie bei Gewebsuntergängen oder zumindest örtlicher Gewebsischämie, z.B. bei Verletzungen, Tumoren, Infarkten. Auch bei bakteriellen und einigen Virusinfektionen ist CRP nachweisbar, während der Eiweißkörper im Serum Gesunder nicht auftritt ¹⁾.

Dennoch hat diese Fülle von Einzelbeobachtungen über das Auftreten des CRP bisher keine Klarheit über sein Entstehen und seine biologische Bedeutung gebracht. Für die Frage, warum Prozesse so unterschiedlicher Genese dieses Protein im Serum erscheinen lassen, wurden mehrere Erklärungen vorgeschlagen.

Seit längerem aufgegeben ist die Annahme, daß es sich beim CRP um einen Pneumokokkenantikörper handele; denn damit läßt sich nicht vereinbaren, daß das Protein außer bei Pneumokokkeninfektionen bei zahlreichen anderen Prozessen auftritt.

Gegen die Deutung des CRP als Antikörper spricht, daß es nur in der akuten Phase erscheint, auch auftritt, wenn die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, fehlt, (23, 40, 72, 93, 94) und daß es nur in Anwesenheit von Kalziumionen nachweisbar ist (2, 65).

Einige Autoren verstehen das C-reaktive Protein jedoch als Antikörpervorstufe (3, 90, 91). Das CRP wäre dann als eine nichtspezifische Proteinsubstanz zu denken, die im Verlauf der Antikörpersynthese gebildet wird. Eine Parallelität zwischen Bildung von CRP und Anti-

1) anders neuerdings Götz und Mitarbeiter; dazu siehe unten S.75

körpern ließ sich auch nachweisen. Montella und Wood (60) konnten beim Kaninchen mit Thorotrastblock zugleich CRP- und Antikörperbildung beeinflussen; Keitel und Neumeister (40) nach Bestrahlung ebenso beim Menschen. Doch mag diese Parallelität auch nur darauf zurückzuführen sein, daß CRP und Antikörper am gleichen Ort, dem RES, gebildet werden. (21, 31, 76, 93). Ein Nachweis für die Richtigkeit der Vorstellung, daß CRP eine Antikörpervorstufe sei, ist bisher jedenfalls nicht gelungen. Zweifel an dieser Hypothese bringen auch die Fragen, für welche Antikörper das CRP bei Nekrosen und Tumoren der Vorläufer sein soll (so Gautier) und warum es nach vollendeter Ak-Bildung erneut erscheinen kann, wie Montella und Wood (60) sowie Hokama und Mitarbeiter (33) beim CRP beobachteten. Eine Reihe von Autoren versucht deshalb eine andere Erklärung. Davon ausgehend, daß den Vorgängen, die die Bildung von CRP stimulieren, massive oder diskrete Gewebsuntergänge gemeinsam sind, sehen sie im CRP ein Abbauprodukt des Zelleiweißes, das bei nekrobiotischen Prozessen im Serum erscheine (21, 39, 55). Kushner und Mitarbeiter (45,46) fanden bei Kaninchen nach Injektion von Stickstoff-Lost, Typhus-vakzine oder artifiziellern Herzinfarkt CRP nur in solchen Zellen, die histologisch Zeichen der Nekrose aufwiesen. Intakte Gewebsteile, Leuko- und Monozyten sowie Zellen des RES in Milz, Leber und Lymphknoten enthielten dagegen kein CRP. Mit der Vorstellung vom CRP als Abbauprodukt läßt sich auch sein schnelles Erscheinen im Serum gut erklären. Diese Hypothese hat die meisten Anhänger gefunden. Ein Bericht (22), der das CRP als physiologische Ab-

wehrreaktion des Organismus interpretiert, ist bisher vereinzelt geblieben. Insbesondere widerspricht die dort getroffene Feststellung, CRP erscheine auch im Serum Gesunder, allen bisherigen Ergebnissen. Möglicherweise läßt sich diese Beobachtung darauf zurückführen, daß Seren einer Blutbank verwendet wurden.

2.1.4. KLINISCHE BEDEUTUNG

Bei einer Vielzahl pathologischer Prozesse ist das Auftreten von CRP nachgewiesen worden. Doch nur auf einigen Gebieten hat die CRP-Bestimmung sich bisher gegen die Konkurrenz anderer Untersuchungsmethoden durchsetzen können. Seine größte klinische Bedeutung hat der Nachweis als Aktivitätsmesser rheumatischer Erkrankungen erlangt. Der Nachweis des Proteins gilt hier allgemein als sensibelste Methode, die Aktivität des Krankheitsgeschehens festzustellen. Aber auch eine Aussage über den Therapieerfolg und eine begrenzte Prognose läßt der Test zu (12, 18, 24, 82).

Diese Eignung des CRP-Nachweises, einen Krankheitsverlauf in seiner Aktivität zu kennzeichnen, hat sich auch bei einigen anderen Erkrankungen gezeigt, ohne daß der Test hier gleiche Bedeutung wie für rheumatische Prozesse gewonnen hätte.

So liegen Berichte für tuberkulöse Erkrankungen vor, daß CRP den Verlauf ebenso wie die Wirksamkeit der Therapie nachweise (26, 44, 99). Roantree und Rantz (71) fanden hierfür die BSG als geeigneter.

Auch bei der disseminierten Form des m.Hodgkin tritt CRP auf und geht in seiner Titerhöhe nach Beobachtungen von Zach (97) mit der Schwere und Ausbreitung der Erkrankung parallel.

Die Verwendung des CRP-Tests für differentialdiagnostische Zwecke scheitert an seiner Unspezifität. Nur für die Infarktdiagnostik hat er einige klinische Bedeutung erlangt, insbesondere dann, wenn das EKG durch frühere Infarkte bereits verändert und daher zweideutig war. Hier beweist eine positive CRP-Reaktion trotz ihrer Unspezifität den frischen Gewebsuntergang im Herzmuskel und vermag so funktionelle koronarspastische Beschwerden auszuschließen (43).

Schließlich ist ein negativer CRP-Nachweis geeignet, im Vergleich mit anderen Untersuchungen, etwa der BSG, akut entzündliche Vorgänge auszuschließen (18, 87).

2.2. ALLGEMEINES ZUR METHODIK

Für die Bestimmung des CRP wurden vier Verfahren nebeneinander verwendet: der Kapillar-Präzipitin-Test nach Anderson und McCarty, der Latex-CRP-Agglutinationstest, die Immundiffusion im Agargel nach Ouchterlony, die aufsteigende Papierchromatographie nach Stöss.

Davon sind der Kapillar- und der Latextest die für den CRP-Nachweis gebräuchlichsten Methoden; auch die Immundiffusion im Agargel nach Ouchterlony findet Verwendung. Dagegen liegen bisher keine Berichte vor, daß Papierchromatographie nach Stöss zur CRP-Bestimmung geeignet wäre. Es war deshalb von Interesse, ihre theoretisch vorstellbare Eignung in der Praxis zu überprüfen.

Durch die Vergleichsmöglichkeiten waren zudem einmal Fehler besser auszuschalten und die gefundenen Ergebnisse sicherer zu bestätigen, zum anderen ließ der Vergleich eine Aussage über die Eignung der einzelnen Methoden zu.

Da dem Ziel, den Krankheitsverlauf zu kontrollieren, nur Methoden dienen konnten, die quantitative Unterschiede erkennen lassen, wurden bei den verwendeten Verfahren geometrische Verdünnungsreihen angelegt.

2.2.1. KAPILLAR - FRAZIPITIN - TEST

NACH ANDERSON UND McCARTY

Prinzip: Die von Anderson und McCarty (3) entwickelte Methode verwendet vom Kaninchen durch Hyperimmunisierung gewonnenes CRP-Antiserum, das mit dem CRP im Serum präzipitiert. Die Präzipitation ist als echte Ag-Ak-Reaktion aufzufassen und erfordert nicht die Anwesenheit von Ca-Ionen. Der Test ist sehr empfindlich, die übliche Technik (Ablesen der Präzipitationssäule nach mm) läßt aber nur semiquantitative Aussagen zu (39, 76). Hinzu kommt, daß sich die abzulesenden Sedimente nicht in gleicher Dichte setzen, sodaß unterschiedliche CRP-Konzentrationen als gleich hohe Präzipitate erscheinen können (96). Um diesen Nachteil zu vermeiden und um die quantitative Leistungsfähigkeit zu verbessern, wurde der Kapillartest durch verschiedene Messungsverfahren erweitert - z.B. spectrophotometrische Methode nach Wood und McCarty (89), Verdünnungsreihen nach Zach (96), Immunelektrophorese nach Kindmark (41). Für die vorliegende Arbeit wurde das leichter ausführbare Verfahren nach Zach verwendet.

Ausführung: In einer Glaskapillare (innerer Durchmesser 0,4mm) wurden zu gleichen Teilen CRP-Antiserum ¹⁾ und Probandenserum aufgesaugt und durch Schwenken vermischt. Anschließend wurde die Kapillare, in einem kleinen Plastilinblock, zwei Stunden im Brutschrank einer Temperatur von 37°C ausgesetzt. Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur sedimentierte das Präzipitat. In vereinzelten Fällen erwies sich die Kontrolle nach weiteren 24 Stunden Aufenthalt in Zimmertemperatur als vor-

1) Behringwerke AG, Marburg/Lahn

teilhaft. Hier gelangte das Präzipitat in sonst typischer Weise verspätet zur Sedimentation. Bei jeder Testreihe wurde eine positive Kontrolle mit CRP-haltigem Kontrollserum durchgeführt.

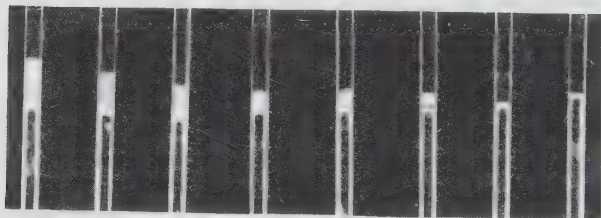


Abb. 1

CRP-Bestimmung im Status asthmaticus mit dem Kapillar-Präzipitin-Test (Titer 1:160)

2.2.2. LATEX - CRP - AGGLUTINATIONSTEST

Prinzip: Das CRP-Antiserum wird an serologisch inerte Kunststoffkorpuskeln (Kunststoff-Polymerisat Polystyrol) adsorptiv gebunden. Bei Zusatz von CRP-haltigen Körperflüssigkeiten bindet sich das CRP an die Latex-Antiserum-Partikel und führt zu einer sichtbar werdenden Agglutination.

Um unspezifische Reaktionen (etwa durch Austrocknung) zu vermeiden, ist das Ergebnis nach 3-5 Minuten abzulesen.

Schnelligkeit und leichte Durchführbarkeit eignen den Test besonders für die Klinik.

Ausführung: Ein Tropfen Patientenserum wurde auf einem gesäuberten und mit Alkohol entfetteten Objektträger mit einem Tropfen der im Handel erhältlichen Latex-CRP Reagenz ¹⁾ versetzt und mit einem Glasstab durchmischt. Nach 5 Minuten war das Ergebnis unter leichten Kippbewegungen des Objektträgers abzulesen. Bei positiver Reaktion ließ sich eine deutliche Agglutination des vorher durchsichtigen Gemisches erkennen.

1) Behringwerke AG, Marburg/Lahn

2.2.3. IMMUNDIFFUSION IM AGARGEL NACH OUCHTERLONY

Prinzip: Das Verfahren verwendet die von Ouchterlony (64) entwickelte, von Gabl (19) modifizierte Technik, eine Antigen-Antikörperreaktion im Agarmilieu darzustellen.

Von ausgestanzten Reservoiren einer neutralen Agarplatte aus diffundieren Lösungen von Antigen und Antikörper gegeneinander. An Stellen optimaler Konzentration entstehen Präzipitationslinien.

Die Methode läßt in der Regel eine quantitative Abstufung nach Titern zu, die Ausführung beansprucht aber einige Zeit.

Ausführung: Mit einer Mikropipette wurden die zu untersuchenden Seren in die peripheren Löcher, das CRP-Antiserum ¹⁾ in das zentrale Loch einer ausgestanzten Agarplatte (Rosettenmuster) gefüllt. Als Agar diente Reinagar ¹⁾, der mit Phosphatpuffer auf pH 7,5 eingestellt war.

Nach 24-36 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zeigte sich, ob CRP im Serum vorhanden und bei welcher Verdünnung Präzipitatlinien noch erkennbar waren.

Die Platten ließen sich gut fotografieren, indem man unterlegtes Fotopapier senkrecht belichtete.

1) Behringwerke AG, Marburg/Lahn

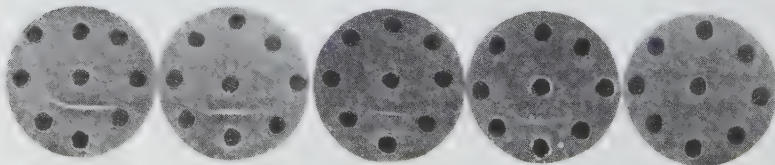


Abb.2:

CRP-Bestimmung mit der Immundiffusion. Verlauf eines Status asthmaticus in den ersten zwei Wochen.

2.2.4. AUFSTEIGENDE PAPIERCHROMATOGRAPHIE NACH STOSS

Prinzip: Auch das Verfahren nach Stöss (81) dient dazu, Antigen-Antikörper-Reaktionen darzustellen. Soweit aus der Literatur ersichtlich, ist es bisher noch nicht zum Nachweis von CRP herangezogen worden. Die Methode beruht auf der Unlöslichkeit des Präzipitates aus einer Ag-Ak-Reaktion. Wird ein Antigen-Antikörper-Komplex wie CRP und Anti-CRP-Serum ¹⁾ auf Papier aufgetragen und in einer Dimension chromatographiert, so bleibt das unlösliche Präzipitat am Startpunkt liegen, während alle löslichen, nicht reagierenden Stoffe mit der Front des Lösungsmittels aufsteigen. Wesentlich ist dabei, daß eine Kontrollprobe ohne Antiserum mitläuft, da unlösliche Proteine ebenfalls am Startpunkt liegen bleiben und sich wie ein Präzipitat darstellen. Erst der Vergleich der angefärbten Originalproben mit der Kontrollprobe läßt eine Aussage über positiven oder negativen Ausfall des Tests zu.

Ausführung: In Glaskapillaren - mit ebenen Enden, um einen gleichmäßigen Kontakt zum Papier zu gewährleisten - wurden gleiche Teile CRP-Antiserum und Probandenserum aufgesaugt und unter Wenden gut vermischt.

Je eine Verdünnungsreihe wurde in einen Ständer gesteckt und nach 12-18 Stunden Aufenthalt in einer feuchten Kammer auf Papier ²⁾ (Glasfaserpapier Nr.6 von Schleicher und Schöll im Format 10 x 15) übertragen. Um alle Seren gleichzeitig zu übertragen, wurde der Ständer im ganzen gekippt. Dann wurde das Papier so über eine Wanne ge-

1) Behringwerke AG, Marburg/Lahn

2) Glasfaserpapier von Schleicher und Schöll

hängt, daß es eben noch in das Lösungsmittel in der Wanne eintauchte. Als solvens diente Veronalpuffer ph 8,6 , Ionenstärke 0,1.

Hatte das Lösungsmittel das Papier zu 3/4 durchlaufen, wurde das Chromatogramm im Heißluftschrank getrocknet und anschließend angefärbt. Die Linie der Präzipitationspunkte wurde mit Tesafilm überklebt und ausgeschnitten (s. Abb. 26).

2.3. PATIENTENGUT

Für die vorliegende Arbeit wurden Serien von 40 Patienten mit Asthma bronchiale untersucht.

Ausschlaggebend für die Auswahl der Patienten war der paroxysmale Bronchospasmus mit dem charakteristischen klinischen Auskultationsbefund und den für das Asthma typischen Lungenfunktionsstörungen wie erhöhtem bronchialen Strömungswiderstand, vermindertem maximalen Expirationsvolumen und niedrigem Pneumometerwert.

Da eine Klinik allein nicht über eine genügende Patientenzahl mit diesem Befund verfügte, war es nötig, mehrere Kliniken aufzusuchen. Es waren das die Berliner Kliniken Westend, Martin-Luther, Havelhöhe, Paulinenhaus, Bethel, Birkenhaag.

6 Patienten konnten ambulant untersucht werden, alle anderen befanden sich wegen ihres Asthma bronchiale zur stationären Behandlung in den Kliniken.

Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 24

und 83 Jahren, in der Mehrzahl zwischen 50 und 70 Jahren. Der Asthmabeginn lag im Mittel 14 Jahre zurück (zwischen 1 - 49 Jahren).

23 Patienten waren Männer, 17 Frauen.

9 Patienten gaben Asthmaanfälle in ihrer Familie an (2 den Vater, 4 die Mutter, 2 den Onkel, 1 den Bruder).

Als häufigste Ursache werden feuchtes, nebliges Wetter und zahlreiche Infekte (82,5%) genannt.

Der Hauptteil der Patienten wird damit zu der Gruppe der bakteriellen Asthmatiker zu zählen sein, eine Vermutung, die bereits die Altersverteilung nahelegt (14, 83).

Die übrigen Patienten, die als Ursache Lacke, Wolle, Primeln, Staub, Pilze, Pferdehaare, Bohnerwachs bezeichneten, betonten den zusätzlichen Einfluss des Wetters. Auch bei diesen Patienten ist - wenigstens zusätzlich - eine bakterielle Allergie wahrscheinlich. Ein Allergietest war lediglich bei 4 Patienten durchgeführt worden. Bei 2 Patienten blieb er ohne Ergebnis; in einem Fall wurde Empfindlichkeit auf Inhalations- und nutritive Allergene, im anderen auf Inhalationsallergene festgestellt. Eine Desensibilisierung erfolgte bei keinem Patienten.

Fast die Hälfte (19) der Patienten zeigte eine Eosinophilie. 14 Patienten wurden auf diesen Befund nicht untersucht. Die häufige Eosinophilie beim bakteriellen Asthma stimmt mit der von Jimenez Diaz (17) getroffenen Feststellung überein, daß beim bakteriellen Asthma häufiger Eosinophilie auftritt als bei anderer Asthmagenese.

Nur bei 2 Patienten wurde das Sputum auf allergische Momente wie Curshmannsche Spiralen und Leydensch Kristalle untersucht, allerdings ohne Erfolg.

Von Ekzemen konnten 8 Patienten berichten.

Beachtlich ist der hohe Prozentsatz der starken Raucher

(20-75 Zigaretten). 12 Patienten rauchten dieses Quantum länger als 10 Jahre. 17 Patienten bezeichneten sich als Nichtraucher.

Eine psychische Beteiligung konnte bei den meisten Patienten bejaht werden. 90% bestätigten den Einfluß von Konfliktsituationen.

Die Mehrzahl der Patienten gab an, zwischen den Anfällen beschwerdefrei zu sein (57,5%). 30% klagten über leichte Atembeschwerden, während 12,5% keine beschwerdefreien Intervalle hatten.

Eine Einteilung der Patienten nach den verschiedenen Ursachen des Asthma bronchiale wurde nicht vorgenommen. Eine Reihe von Autoren weist auch darauf hin, daß bei der Vielzahl der Faktoren eine abgegrenzte Einteilung nicht möglich ist (35, 84, 88). Oscar Swineford jr. nennt bei 200 Patienten 700 Ursachen (84).

Dagegen ließen sich nach dem klinischen Erscheinungsbild vier Patientengruppen unterscheiden:

Gruppe I : Patienten, im Status asthmaticus aufgenommen, mit Exacerbationen während des Klinikaufenthaltes.
(8 Fälle)

Gruppe II : Patienten, im Status asthmaticus zur Behandlung gekommen, ohne weitere Exacerbationen.
(15 Fälle)

Gruppe III : Patienten mit geringeren Beschwerden als denen eines Status asthmaticus und ebenfalls ohne Exacerbationen.
(11 Fälle)

Gruppe IV : Patienten, mit asthmatischen Beschwerden aufgenommen, während des Klinikaufenthaltes Komplikationen anderer Genese (Pneumonie etc.).
(6 Fälle)

Als Status asthmaticus wurde ein Zustand akuter Orthopnoe angesehen, verbunden mit verlängertem Expirium, tiefer Cyanose und RG über beiden Lungenhälften.

Zwischen Gruppe II und III besteht nur ein gradueller Unterschied, doch ließen sich die entsprechenden Patienten in der Regel gut einer der beiden Gruppen zuordnen. In der Gruppe IV sind die Patienten mit ebenfalls typischem asthmatischen Befund zusammengefaßt, bei denen nachträglich Komplikationen anderer Genese auftraten.

Die Therapie reichte von Inhalationen über Pyrazolonverbindungen, Aminophyllin bis zu Orciprenalin, Adrenalin und Corticoiden. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden mit gutem Erfolg auch Antibiotika verwendet. Die Patienten, die einmal auf Corticoide eingestellt wurden, schworen in der Regel auf diese Mittel. Dafür mag die euphorisierende Wirkung der Corticoide nicht unmaßgeblich sein (15). Eine gering dosierte Steroidtherapie über längere Zeit wird auch in der Literatur als Anfallsprophylaxe empfohlen (56).

3.0. VERSUCHSERGEBNISSE

3.1. KAPILLAR - PRÄZIPITIN - TEST UND LATEX - CRP - AGGLUTINATIONSTEST

3.1.1. PATIENTENGRUPPE I - 8 Patienten, im Status asth- maticus aufgenommen, mit Exacerbationen während des Klinikaufenthaltes

Die Patienten dieser Gruppe, die im Status asthmaticus aufgenommen wurden und weitere Anfälle während des Klinikaufenthaltes erlitten, werden einzeln besprochen, da bei ihnen eine Relation zwischen CRP-Konzentration und Asthmaaktivität, sollte sie überhaupt gegeben sein, wegen der Schwankungen der Aktivität besonders deutlich hervortreten mußte.

Fall 1 : E.B., 58 J.

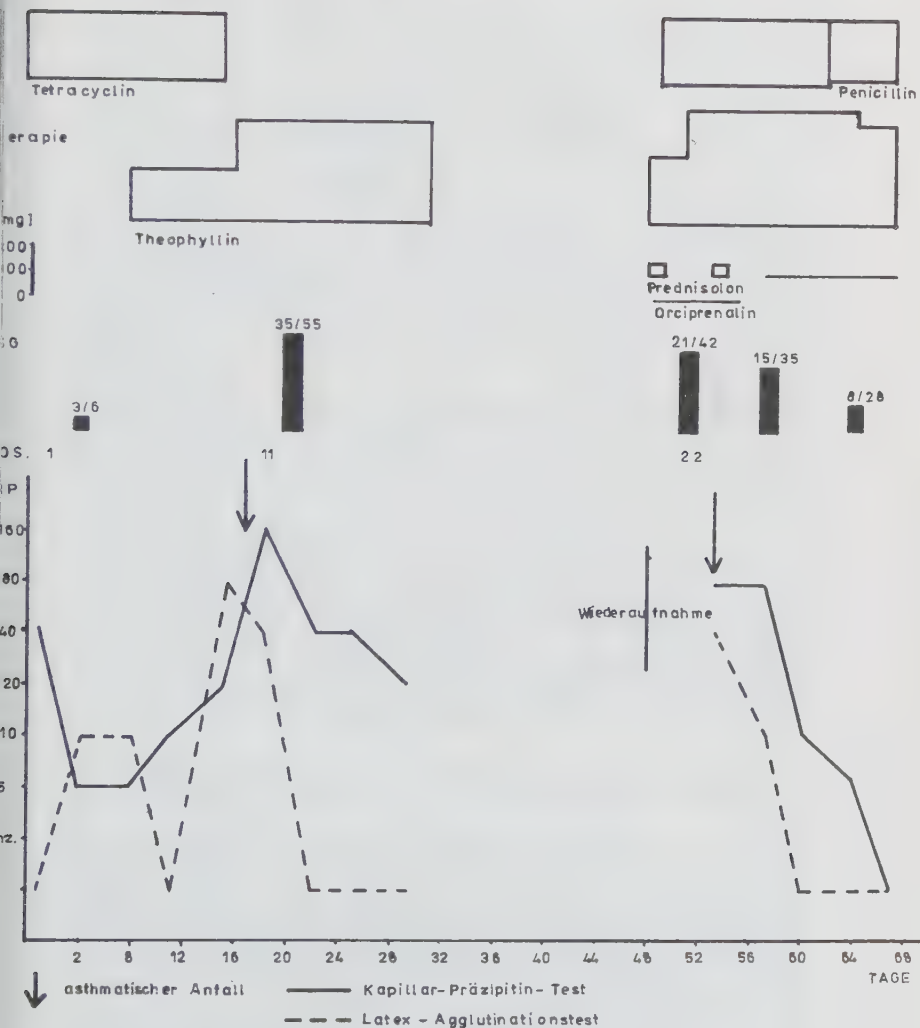


Abb. 3

Bei dem Patienten handelt es sich um ein Asthma bronchiale, das vor zwei Jahren zum ersten Anfall führte. Der

Patient gibt an, häufig erkältet zu sein. Eine durchgeführte Testung stellte keine Allergie fest. Die Familiengeschichte ist unauffällig. Seit einer Woche litt der Patient unter verstärkter Atemnot, die sich am Aufnahmetag bis zum Status asthmaticus steigerte. In diesem Zustand - mit Orthopnoe, verlängertem Expirium, tiefer Cyanose, quinkeartig geschwellenem Gesicht, erhöhtem Venendruck und deutlicher Betätigung der Atemhilfsmuskulatur - wurde er in die Klinik eingewiesen. Über beiden Lungenhälften waren trockene und feuchte Rasselgeräusche zu auskultieren. Die Spirometrie ergab eine obstruktive Ventilationsstörung, die noch zu keinem ausgeprägten Emphysem geführt hatte. Röntgenologisch waren spezifische oder unspezifische Infiltrationen nicht festzustellen. Das EKG zeigte linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung und Rechtsverspatung. Ascites, periphere Ödeme bestanden nicht. Die Leber war 2 QF unter dem Rippenbogen tastbar.

Unter der Behandlung mit Antibiotica, Prednisolon, theophyllinhaltigen Medikamenten sowie Sedativa kam es zunächst zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes. Rasselgeräusche konnten nicht mehr gehört werden. Das Expirium war noch verlängert. Im Kapillartest sank der CRP-Titer von anfangs 1:40 auf 1:5.

In der letzten Hälfte dieses Klinikaufenthaltes traten erneut Exacerbationen auf, nachdem die Mediaktion ohne Corticoide fortgesetzt wurde. Die Verschlechterung des Krankheitszustandes ist vom Anstieg des CRP-Titers im Kapillar- und Latextest begleitet, wie sich auch die anfangs normale BSG auf 35/55 erhöhte. Es bestand Eosinophilie und geringgradige Leukozytose.

Nach vermehrten Theophyllingaben normalisierte sich der Zustand des Patienten soweit, daß er entlassen werden konnte, ohne daß völlige Beschwerdefreiheit erreicht war.

19 Tage nach der Entlassung mußte der Patient erneut im schwersten Status asthmaticus stationär aufgenommen werden.

Nachdem der Status mit hohen Gaben von Prednisolon, Theophyllin und Sedativa durchbrochen werden konnte, kam es am 6. Tag nach der Einlieferung erneut zu einem schweren asthmatischen Anfall. Dem Patienten wurde während des Anfalls Blut für die CRP-Bestimmung entnommen, noch bevor couppierende Medikamente gegeben wurden. Der CRP-Titer ist im Kapillartest nicht höher als der einer fünf Tage später entnommenen Probe. Der Latextest zeigt dagegen bei der späteren Untersuchung einen Abfall.

Da es auch in den nächsten Tagen zu asthmatischen Anfällen kam, wurde der Patient auf Prednisolon eingestellt. Danach trat kein Rezidiv auf. Die CRP-Kurven zeigen einen starken Titerabfall. Im zuletzt untersuchten Serum war CRP nicht mehr nachweisbar.

Fall 2 : F.G., 63 J.

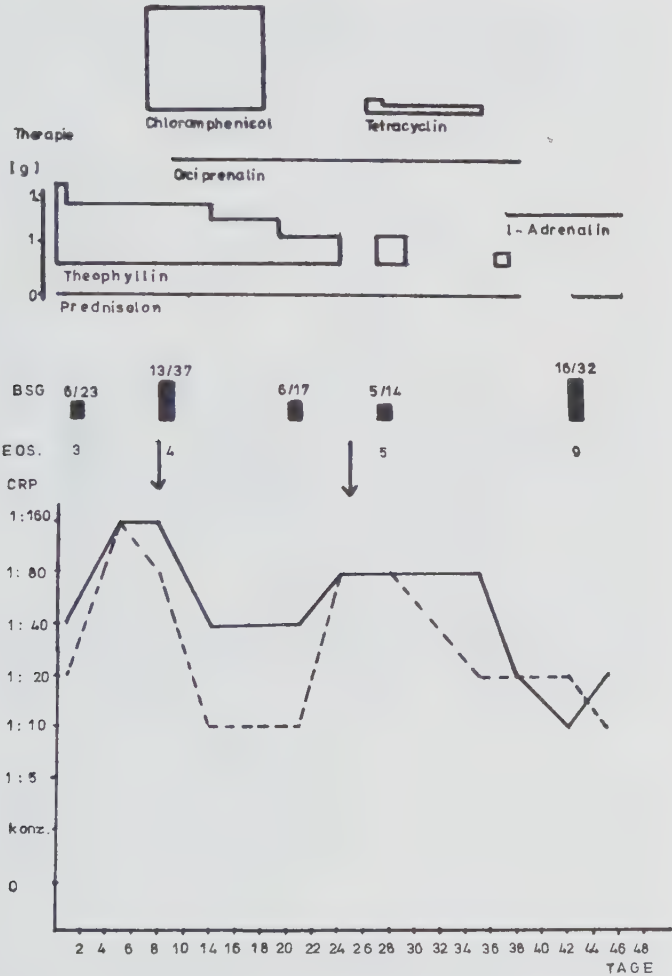


Abb. 4

Es handelt sich um ein schweres Asthma bronchiale mit Cor pulmonale.

Die asthmatischen Beschwerden bestanden seit fünf Jahren und zwangen bereits mehrfach zu Klinikeinweisungen. Der Patient ist Blumenhändler und gibt an, gegen ein Bindegrün empfindlich zu sein. Ein interdigitales Haut-ekzem bestand nicht. Zur Aufnahme führte ein akutes asthmatisches Zustandsbild mit starker Luftnot.

Bei der spirometrischen Untersuchung wurde eine VK von 2.430 gemessen mit Besserung nach Aludrin. Im EKG fand sich eine Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf; die Lungenaufnahme ließ eine peribronchitische Zeichnungsvermehrung in beiden Unterfeldern erkennen. Im Sputum wurden reichlich Eosinophile gefunden. Während eines asthmatischen Anfalles am 8. Tag konnte vor Gabe der Medikation Blut zur CRP-Bestimmung gewonnen werden. Das Akute-Phase-Protein zeigte die hohen Titer 1:160 im Kapillar- und 1:80 im Latextest.

Eine Besserung des Status trat erst nach der Verordnung von Orciprenalin am 9. Tag ein. Der Status klang allmählich ab, es blieb jedoch eine latente Dyspnoe mit pfeifendem Expirium erhalten, die zeitweilig exacerbierte. Dieser Zustand wird von Titern begleitet, die im Kapillartest nicht unter 1:40, im Latextest nicht unter 1:10 sanken. Ein Titeranstieg findet sich am 22. Tag (1:80 in beiden Tests). Am 23. Tag folgte ein asthmatischer Anfall. Zu diesem Zeitpunkt war die Theophyllinmediation - vorher schon stetig vermindert - ganz abgesetzt worden. Die BSG zeigte sich während des gesamten Klinikaufenthaltes normal bis leicht erhöht.

Trotz Versuchen mit verschiedenen Asthmapräparaten war eine durchgreifende Besserung im Befinden des Patienten nicht festzustellen. Nachdem die Dyspnoe in den letzten Tagen weiter abgeklungen war, wurde der Patient entlassen, ohne daß sein Zustand ganz zufrieden stellen konnte.

Fall 3 : A.H., 72 J.

Der Patient war wegen seiner asthmatischen Beschwerden in den letzten fünf Jahren bereits mehrfach in stationärer Behandlung. Drei Tage vor der erneuten Klinikeinweisung kam es zu hochgradiger Atemnot mit Beklemmungs- und Angstgefühl.

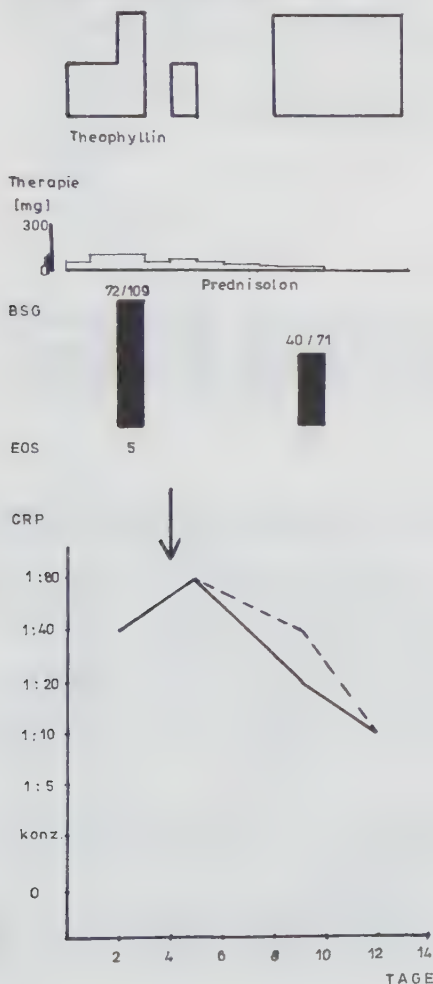


Abb. 5

Der Patient wurde im Status asthmaticus aufgenommen.

Die Lungenaufnahme ergab keine frischen Infiltrate, das EKG ließ die Deutung einer Narbe im Hinterwandbereich zu. Es bestand ventrikuläre Extrasystolie, ausgeprägte Störung der Erregungsrückbildung. In der Nacht vor der zweiten Blutentnahme kam es erneut zu einem asthmatischen Anfall, der mit Prednisolon und Aminophyllin kompensiert wurde. Unter der Behandlung einer salzlosen Kost und Verabreichung von Cardiac, Prednisolon, Antibiotika sowie sedierender Mittel erholte sich der Patient relativ rasch. Der CRP-Titer zeigt in beiden Tests eine fallende Tendenz. Analog verhält sich die BSG

Fall 4 : K.L., 66 J.

Das Asthma bronchiale ist seit sieben Jahren bekannt und führte bereits mehrfach zur stationären Aufnahme. Der Patient gibt eine Verstärkung der Atembeschwerden im Frühjahr und Herbst an. Die Familienanamnese ist unauffällig.

Abb. 6

Diesmal wurde die Aufnahme notwendig wegen eines bronchitischen Infektes, der zu einer akuten cardiopulmonalen Insuffizienz führte.

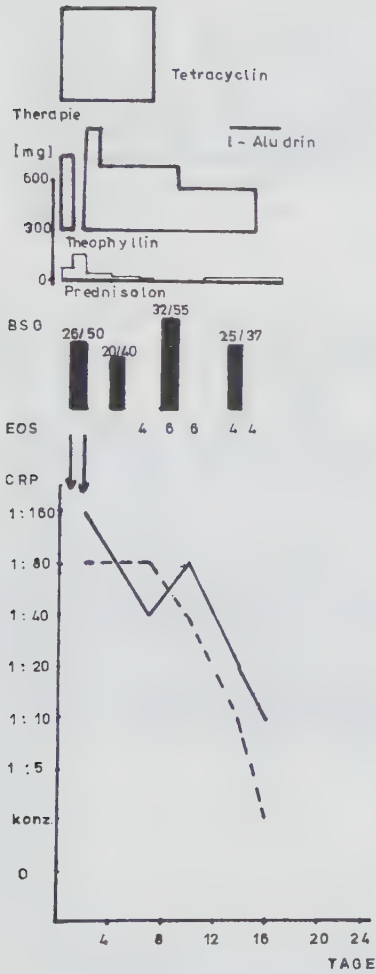
Bereits mehrere Tage vor der Aufnahme bestand eine zunehmende Dyspnoe, die schließlich in einen blanden Status asthmaticus mit den Zeichen der cardialen Rechts-herzdekompensation am Aufnahmetag überging.

Trotz der recht umfangreichen Therapie mit Lagerung in einem Sauerstoffzelt, Gabe von Anabolika, Antibiotika, Cardiac, Prednisolon, Aminophyllin, stark sedierender und entwässernder Substanzen gelang es erst nach etwa einwöchiger Behandlung, eine entscheidende Besserung zu erzielen.

Unter mäßiger Belastung war der Patient in den letzten 4 Tagen weitgehend beschwerdefrei. Eine Dyspnoe und cardiale Insuffizienzzeichen bestanden nicht mehr, asthmatische Anfälle traten in der letzten Woche des Klinikaufenthaltes nicht mehr auf.

Das CRP zeigte einen beträchtlichen Titerabfall in der letzten Woche der stationären Behandlung, blieb jedoch bis zur Entlassung noch nachweisbar. Die BSG blieb während des gesamten Klinikaufenthaltes erhöht.

Abb. 6



Fall 5 : P.P., 75 J.

Bei dem Patienten handelt es sich um eine chronisch astmoide Emphysebronchitis. Er gibt an, seit etwa 20 Jahren unter witterungsabhängigen Atembeschwerden zu leiden. Zuletzt war er aus diesem Grund vor einem halben Jahr in stationärer Behandlung. Jetzt kam er wiederum zur Aufnahme. Es bestand eine Leukozytose von 13.200, die Vitalkapazität betrug 1.200 ml. Das röntgenologisch unauffällig konfigurierte Herz, Emphysezeichen, betonte Hiluszeichnung, zeigte im EKG eine Sinustachykardie, gestörte Erregungsrückbildung, Stauung im kleinen Kreislauf.

Abb. 7

Die Nasennebenhöhlen waren röntgenologisch frei. Der CRP-Titer betrug im Kapillartest 1:160, der Latextest zeigte 1:80 und folgte dann auf niedrigerer Titerstufe dem Kapillartest nahezu parallel. Die BSG war auf 80:100 erhöht.

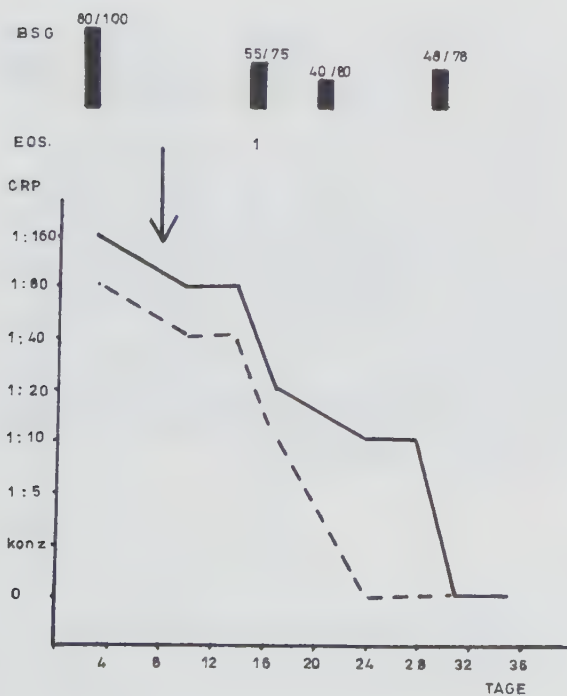
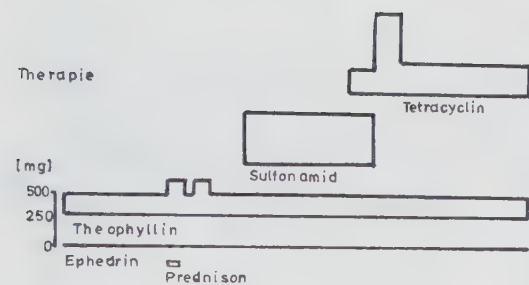
Die Behandlung mit Antibiotika, ephedrin- und theophyllinhaltigen Medikamenten sowie mit Codein hatte wegen des schlechten AZ des Patienten zunächst nur geringen Erfolg. So trat am 8. Tag erneut ein asthmatischer Anfall auf.

Der CRP-Titer blieb in diesem Zeitraum ebenso wie die BSG anhaltend hoch.

In der zweiten Hälfte des stationären Aufenthaltes kam es unter der Behandlung mit Sulfonamid und Tetracyclin zu einer deutlichen Besserung des Zustandsbildes; die Sputummengen wurden minimal, die Vitalkapazität stieg auf 2.200 ml. das Gewicht nahm von 53 kg auf 56 kg zu.

C-reaktives Protein war in den letzten Tagen vor der Entlassung nicht mehr nachweisbar, die BSG war mit 48/78 rückläufig, das weiße Blutbild o.B.

Abb. 7



Fall 6 : H.S., 57 J.

Der Patient leidet seit Jahren unter einer spastischen Bronchitis.

Bei der Aufnahme befand er sich im Status asthmaticus.

Es bestanden geringe prätibiale Odeme, die Leber war 1 1/2 QF unterhalb des Rippenbogens tastbar. Spirometrisch fand sich eine erhebliche obstruktive Ventilationsstörung mit deutlicher Besserung nach Aludrin. Die Röntgenuntersuchung des Thorax ergab keinen Anhalt für frische spezifische oder unspezifische Infiltrationen. Das EKG zeigte bei Zeichen einer Rechtsbelastung eine Störung der Erregungsrückbildung.

Abb. 8

Trotz hoher Gaben von Aminophyllin, Tetracyclin und Kalium jodatum kam es immer wieder zu akuten Obstruktionen, sodaß ein Versuch mit Corticoiden unternommen wurde. Unter dieser Therapie wurde der Patient zuletzt relativ beschwerdefrei.

Während des gesamten Klinikaufenthaltes war CRP sowohl mit dem Kapillar- wie mit dem Latextest nachweisbar. Die beiden nahezu parallel laufenden Kurven zeigten jeweils nach Beginn der Theophyllin-, der Prednison- und der l-Aludrinbehandlung einen Titerabfall, eine Verminderung der Dosierung war jeweils von einem Anstieg begleitet, der im klinischen Bild von asthmatischen Anfällen gekennzeichnet war.

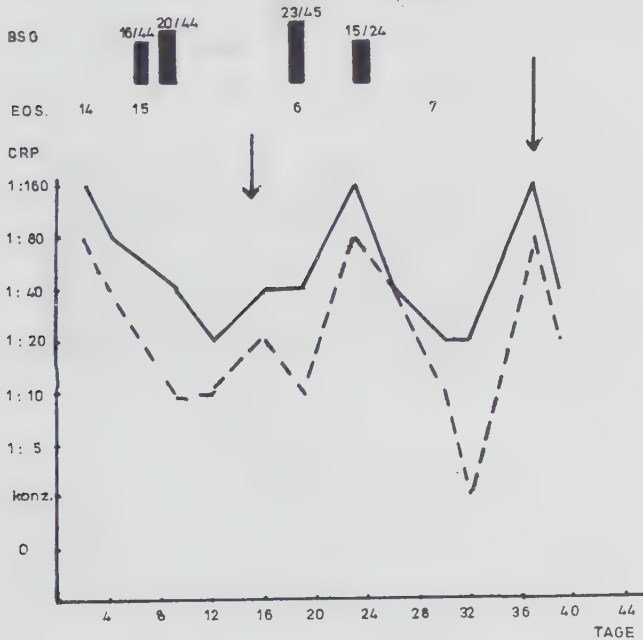
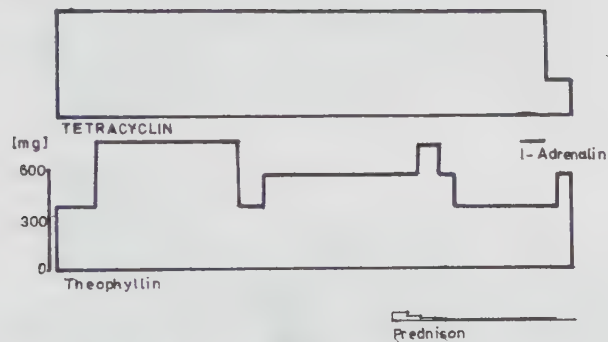
Die BSG war insgesamt leicht erhöht.

Im Differentialblutbild war eine Vermehrung der Eosinophilen auffällig.

Bei der Allergentestung mit den gängigen stomachalen und inhalatorischen Allergenen, einschließlich Bakterien- und Schimmelextrakten, war kein eindeutig positives Testergebnis zu gewinnen.

Abb. 8

Therapie



Fall 7 : M.S., 24 J.

Das Asthmaleiden ist seit der Kindheit bekannt. Schwere Anfälle traten bisher erst dreimal auf, eine Woche vor der stationären Aufnahme zeigte sich leichte Dyspnoe, in den letzten Tagen zunehmende Atemnot, die in einen schweren Status asthmaticus überging und zur Klinikeinweisung führte. An der Familienanamnese ist das Asthma bronchiale des Vaters interessant, das in dessen Kindheit bestand und nach dem 20. Lebensjahr nicht mehr auftrat.

Abb. 9

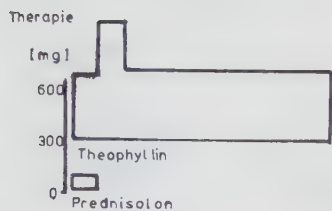
Der Patient kam in gutem EZ und reduziertem AZ zur Aufnahme. Auskultatorisch fanden sich trockene Rasselgeräusche über allen Lungenfeldern. Zur Atmung wurde die Atemhilfsmuskulatur herangezogen. Die Sofortbehandlung bestand in Gaben von Prednisolon, Aminophyllin und Sedativa. Daraufhin trat eine sichtliche Besserung des Zustandes ein, die Atmung wurde ruhiger, tiefer und gestaltete sich wieder ökonomisch.

Die stationäre Behandlung führte zu weitgehender Beschwerdefreiheit. Die Vitalkapazität besserte sich von 1.700 ml auf 2.100 ml.

Kurz vor der Entlassung kam es zu einer erneuten Verschlechterung, die mit der Angst vor der Entlassung erklärt wurde. Der psychiatrische Konsiliarist bejahte eine erhebliche psychogene Mitbeteiligung und regte den Versuch einer psychotherapeutischen Behandlung an.

Der CRF-Titer, anfangs stark erhöht, sank unter der Medikation rapide ab, stieg im Kapillartest am Ende der stationären Behandlung wieder etwas an. Die BSG führte in einer gegenläufigen Bewegung von anfänglichen Normalwerten zu einer deutlichen Erhöhung am Ende des Klinikaufenthaltes.

Abb. 9

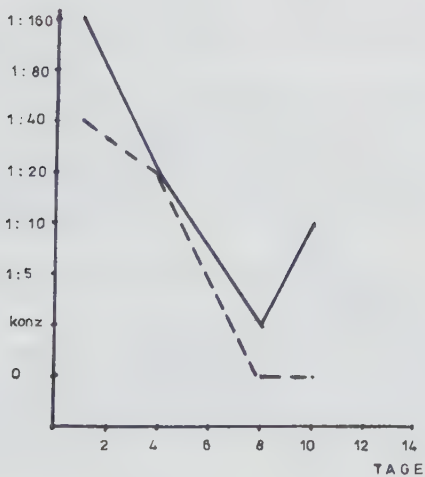


BSG

5/10

30/38

CRP



Fall 8 : H.V., 61 J.

Bei dem Patienten ist ein Asthma bronchiale seit 18 Jahren bekannt.

Im Stadium akuter Luftknappheit konnte von dem Patienten beim ambulant behandelnden Arzt Blut zur Untersuchung auf CRP gewonnen werden. Der Titer zeigte im Kapillar- und Latextest übereinstimmend einen Wert von 1:80.

Da sich die Beschwerden bis zum Status asthmaticus steigerten, kam der Patient schließlich zur stationären Aufnahme.

Abb. 10

Die Medikation mußte ein vor kurzem festgestelltes Ulcus duodeni mit entsprechenden subjektiven Beschwerden berücksichtigen. Cortisonpräparate wurden daher zunächst bewusst vermieden, die Asthmabehandlung wurde mit theophyllinhaltigen Antiasthmatica, Unterstützung des Herzens mit Glykosiden und reichlicher Gabe von Sedativa versucht.

Eine gleichzeitig bestehende eitrige Emphysebronchitis konnte durch Penicillingaben gebessert werden. Ihre erneute Verstärkung gab Anlaß zur bakteriologischen Untersuchung des Sputums, wobei Wachstum von Haemophilus influenzae mit guter Empfindlichkeit gegen Chloramphenicol festgestellt wurde. Unter dieser antibiotischen Behandlung heilte die eitrige Bronchitis völlig aus.

Die asthmatischen Beschwerden ließen sich jedoch mit den bisherigen Maßnahmen nur unzureichend bessern. C-reaktives Protein war zu diesem Zeitpunkt in einem Titer von 1:160 nachweisbar. Die Atemnot wurde schließlich so stark, daß die Therapie trotz des Ulcus duodeni - über Magenbeschwerden wurde in der letzten Zeit nicht mehr geklagt - auf Cortisonpräparate umgestellt werden mußte.

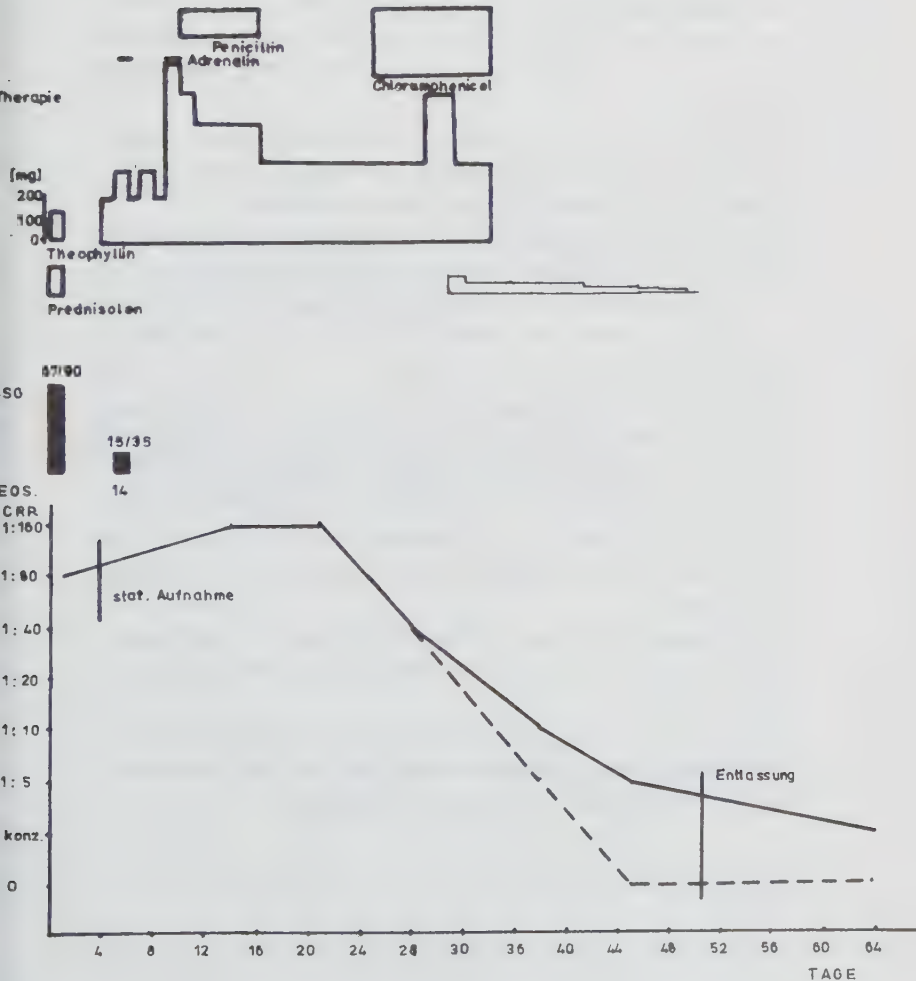
Nun besserte sich das Asthma bronchiale verhältnismäßig rasch, sodaß der Patient in der letzten Zeit auch angemessene Belastung vertrug.

Der CRP-Titer sank unter dieser Medikation bis auf 1:5 im Kapillartest, im Latextest konnte der Eiweißkörper zuletzt nicht mehr nachgewiesen werden. Die Beschwerden durch das Ulcus duodeni klangen unter Bettruhe und Diät spontan ab. Die abschließend durchgeführte Magenkontrolldurchleuchtung ließ das Ulcus als ab-

geheilt erkennen.

Bei einer Kontrolluntersuchung 14 Tage nach der Entlassung wurde CRP lediglich mit dem Kapillartest im unverdünnten Serum nachgewiesen. Der Latextest fiel negativ aus. Dem entsprach der wesentlich gebesserte Allgemeinzustand und die subjektive Beschwerdefreiheit des Patienten.

Abb. 10



Zusammenfassend läßt sich für die Patientengruppe feststellen:

Den Status asthmaticus kennzeichnet im Kapillartest in der Überzahl ein Titer von 1:160, im Latextest von 1:40 und 1:80.

Etwa gleiche Titer wiesen die asthmatischen Anfälle während des Verlaufs auf.

Klinische Unterschiede ließen sich zwischen den Titerstufen von 1:80 und 1:160 wie auch sonst bei einem Unterschied von nur einer Titerstufe nicht mehr feststellen.

Die Anfälle waren regelmäßig von einem Titeranstieg begleitet, wie eine Besserung der asthmatischen Beschwerden mit einem Titerabfall einherging.

Positiven CRP-Befunden am Ende der Behandlung entsprach nicht völlige Beschwerdefreiheit der Patienten. Da in allen Fällen das Asthma seit langem bestand, war völlige Besserung von vornherein nicht zu erwarten.

Kapillar- und Latextest zeigten allerdings nur selten gleiche Titer. Im wesentlichen folgen die Werte des Latextests denen des Kapillartests auf niedrigerer Titerstufe und erreichen früher negative Befunde. Der Abstand zwischen beiden Kurven überschreitet nur in einem Fall mehr als 3 Titerstufen (Fall Nr. 1) und hält sich in der Mehrzahl bei einer oder zwei Stufen Unterschied.

Der Latextest erscheint demnach als unempfindlicher als der Kapillartest, vollzieht dessen Bewegungen aber nach.

Insgesamt zeigt sich bei beiden Tests eine deutliche Abhängigkeit der CRP-Konzentration von der Aktivität des asthmatischen Krankheitsprozesses.

Die Untersuchungen legen den Schluss nahe, daß die CRP-Konzentration nicht selbständig von der Medikation beeinflusst wird. Denn ein Titerabfall zeigte sich nur, wenn die Medikation eine Besserung der Beschwerden bewirkte. Das verdeutlicht Fall 2, bei dem Gabe von Tetracyclin den Titer im Kapillartest nicht beeinflusste, sondern sich erst bei Verwendung von 1-Adrenalin mit der Besserung der Beschwerden auch ein Titerabfall zeigte.

3.1.2. PATIENTENGRUPPE II - 15 Patienten, im Status asthmaticus zur Behandlung gekommen, ohne weitere Exacerbationen

Der Überblick über die zeitliche Verteilung und die Titerhöhe der Proben zeigt - nach Kapillar- und Latextest getrennt - folgendes Bild:

KAPILLARTEST

CRP

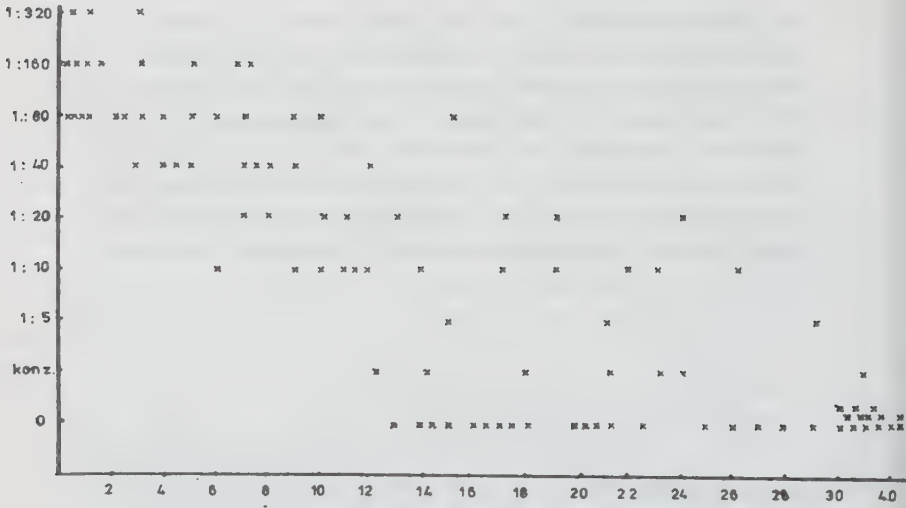


Abb. 11

LATEX TEST

CRP

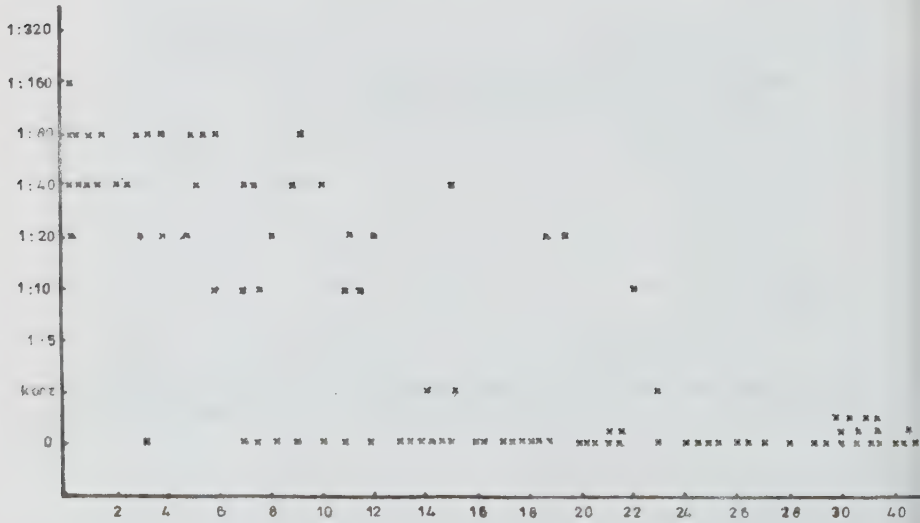


Abb. 12

Die unmittelbar nach der Einlieferung entnommenen Proben weisen im Kapillartest einen Titer von 1:160 auf, im Latextest von 1:40 und 1:80.

Das entspricht dem Ergebnis der Patientengruppe I, das diese Werte als kennzeichnend für einen Status asthmaticus zeigte.

Den durchgehend hohen Werten in der ersten Woche folgt im Kapillartest in der 2. Woche ein langsames Absinken. Die ersten negativen Befunde treten nach 13 Tagen auf. Demgegenüber erscheinen im Latextest negative Werte schon in der 1. Behandlungswoche und in der 2. Woche überwiegen sie bereits die positiven Befunde. Von der 3. Woche an ist in beiden Tests die Mehrzahl der Proben negativ; der Kapillartest zeigt gegenüber dem Latextest weiterhin die höhere Zahl positiver Werte.

Der klinische Verlauf läßt sich für die Patienten dieser Gruppe an der nachstehenden Übersicht verfolgen :

Nr. 1.	1.	2.	3.	4.	5. Woche
1	s		allmährl. Besserung des AZ	nur noch mäßige asthm. Beschwerden	bei Belastung beschwerdefrei, Entl.
2	t	Abnahme der Atembeschwerden		Entl. Anfang der 4. Woche	
3	a			wesentl. Besserung	Entl. Ende der 6. Woche
4	t		nur noch Belastungsdyspnoe	deutl. gebesserter Zustand, Entl.	
5	u		erhebl. Besserung des Befundes		Entl.
6	s		AZ deutlich gebessert	Lungen frei, Pat. fühlt sich wohl	Entl. Anfang der 5. Woche
7		nur noch geringes Giemen	keine Atemnot mehr, Entl.		
b	a			obj. Besserung des AZ	Entl.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5. Woche
9	s	vereinzelte RG		obj. Abnahme der Atembeschwerden	Entl.
10	t	noch geringes Giemen		obj. Besserung, Lungen fast frei Entl.	
11	h		Luftnot hat deutl. Entl. Anfang der nachgelassen 4. Woche		
12	m		deutl. Abnahme der Allgemeinbefin- den gut, selten Atembeschwerden Husten + Auswurf		Entl. bei Wohlbefinden
13	a t	Giemen ge- ringer	AZ besser	Pat. fühlt sich wohl, Lunge frei	Entl.
14	i c		Lunge im ganzen ruhiger	Entl. Anfang der 4. Woche	
15	u s		deutl. Abnahme der Sputummengen	nur noch verein- zelt Giemen	Entl. Ende der 6. Woche

In der ersten Woche nach der Einlieferung zeigten die Patienten dieser Gruppe durchweg Ruhedyspnoe, diffuse RG und Cyanose.

In der 2. Woche war durchschnittlich noch Giemen, jedoch geringer als in der 1. Woche, auszukultieren, während in der 3. Woche in fast allen Fällen eine deutliche Besserung erreicht wurde, die sich in merklicher Abnahme der Luftnot, nur noch vereinzelter Giemen, Verringerung der Sputummenge und in deutlicher Hebung des Allgemeinbefindens ausdrückte.

In der 4. Woche wurde die Lunge überwiegend frei, angemessene Belastung wurde meist vertragen. Der durchschnittliche Entlassungstermin liegt am Ende der 4. Woche (im Durchschnitt bei 27,3 Tagen).

Diese Entwicklung wird am genauesten von dem im Kapillartest nachgewiesenen CRP-Titer verfolgt. Gerade die hohen Werte in der 2. Woche entsprachen dem durchschnittlich nur gering verbesserten Zustand. Ebenso stimmen die negativen Befunde in der 3. Woche mit der Besserung in diesem Zeitraum überein.

Im Latextest treten demgegenüber zu früh negative Werte auf. Der Test läßt eine Besserung früher vermuten, als sie im klinischen Erscheinungsbild bemerkbar wird. Auch bei dieser Patientengruppe verzeichnet er hohe Grade des Kapillartests auf niedrigerer Titerstufe und erweist sich damit im Vergleich zum Kapillartest als unempfindlicher.

Insgesamt ist für die Gruppe der im Status eingelieferten Asthmatiker, bei denen weitere Exacerbationen ausblieben, weitgehende Kongruenz zwischen CRP-Titer und Asthmaaktivität festzustellen.

3.1.3. PATIENTENGRUPPE III - 11 Patienten mit geringeren Beschwerden als denen eines Status asthmaticus und ohne Exacerbationen

Die Abbildungen zeigen die zeitliche Verteilung und Titerhöhe der positiven und negativen Befunde im kapillar- und Latextest.

KAPILLARTEST

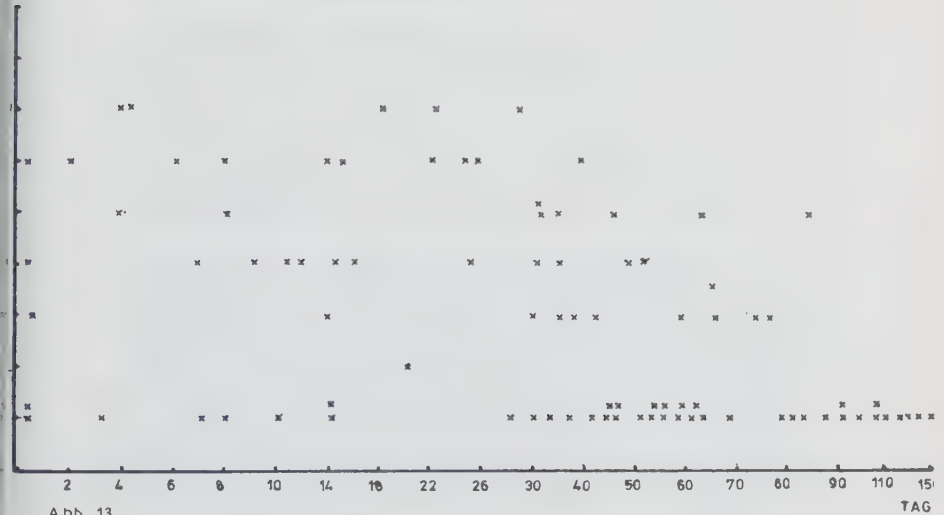
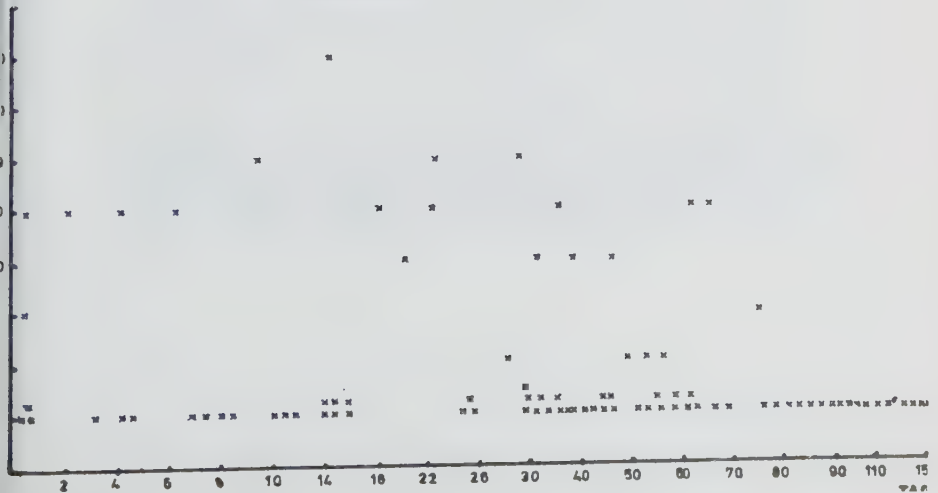


Abb. 13

LATEXTEST



Im Kapillartest sind uncharakteristisch die Titer von 1:80, die bis auf einen Befund von einem einzigen Patienten stammen, der nach vier Wochen ohne Besserung auf eine Station für langfristig Kranke verlegt wurde.

Ferner sind die negativen Werte der 1. und 2. Woche, ebenfalls mit einer Ausnahme, zwei Patienten entnommen worden, die im gesamten Untersuchungszeitraum negativ blieben.

Als Durchschnitt sind danach die Werte zwischen 1:5 und 1:40, also niedrige und mittlere Titer, zu betrachten. Sie erhalten sich mit geringen Verschiebungen untereinander bis zur 5. Woche und fallen dann beständig ab. Von der 5. Woche an zeigen sich auch negative Werte; ab der 6. Woche überwiegen sie die positiven Befunde.

Im Latextest herrschen bereits in der 1. und 2. Woche die negativen Werte vor. Die positiven Befunde gruppieren sich um einen Titer von 1:20. (Die eine Probe von 1:160 kann als singuläre Erscheinung, die im Kapillartest ohne Entsprechung ist, vernachlässigt werden). Auch in diesem Test erhält sich die geringe Zahl positiver Seren bis zur 5. Woche auf gleichem Niveau und sinkt dann ab, während gleichzeitig die negativen Werte zunehmen.

Die von Behandlungsbeginn an überwiegenden negativen Befunde bestätigen die Beobachtung, daß der Latextest CRP-Konzentrationen gröber als der Kapillartest registriert.

Wie schon die Einordnung in die Gruppe III ergibt, waren die klinischen Erscheinungen der hier zusammengefaßten Patienten weniger stark ausgeprägt als bei den Gruppen I und II. In der Regel führte eine respirato-

rische Insuffizienz zur Behandlung, ohne dass die Beschwerden an Schwere denen eines Status asthmaticus entsprachen. Doch auch bei diesen Beschwerden variierten die Schweregrade noch innerhalb der Patientengruppe.

So konnten drei Patienten ambulant behandelt werden. 2 der 3 Fälle zeigten im Kapillartest bereits in der 1. und 2. Woche (der eine auch während der ganzen Zeit) negative CRP-Befunde. Im dritten Fall überstieg der Titer nie 1:5 (im Matextest 1. Woche 1:5, dann negativ).

Bei einer weiteren Patientin waren die asthmatischen Erscheinungen schon bei der Aufnahme gering, nach 6 Tagen war die Atmung frei, nach 14 Tagen wurde sie beschwerdefrei entlassen. Auch in diesem Fall blieb der CRP-Nachweis in der ganzen Zeit negativ.

Im übrigen handelte es sich um stärkere dyspnoische Zustände, bei denen eine durchgreifende Besserung mit freier Atmung, Besserung der spirometrischen Werte, angemessener Belastbarkeit erst nach fünf Wochen erreicht war. (Die CRP-Befunde nach dem 90. Tag stammen von einem Patienten, dessen inaktive Tbc beobachtet wurde und der zu dieser Zeit keine asthmatischen Beschwerden mehr hatte.)

Auch in dieser Gruppe lässt sich demnach eine Konkordanz zwischen klinischen Erscheinungen und CRP-Befund beobachten.

Im Vergleich zu Gruppe II fällt auf, dass in Gruppe III die asthmatischen Beschwerden, obwohl anfangs geringer, sich erst später besserten. Der Zeitunterschied beträgt zwei Wochen. Eine Erklärung dafür lässt sich in der für die Gruppen unterschiedlichen Medikation sehen. Der

Status asthmaticus wurde massiv, auch unter Einsatz von Corticoiden, coupiert, während in der Therapie für die Gruppe III Corticoide keine Verwendung fanden.

3.1.4. PATIENTENGRUPPE IV - 6 Patienten, mit asthmatischen Beschwerden aufgenommen, während des Klinikaufenthaltes Komplikationen anderer Genese

Fall 1

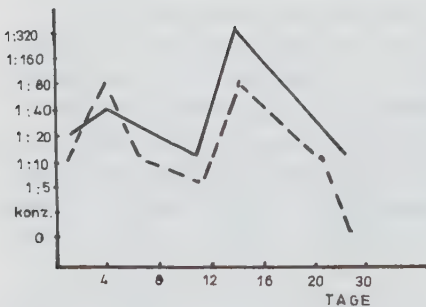


Abb. 15

M.B., 81 J.

Vorgeschichte: Bronchialasthma seit der Kindheit

Aufnahmediagnose:akute Dyspnoe

Verlauf: nach Zurückgehen der anfangsbeschwerden hypostatisch bedingte Bronchopneumonie; Ausheilung unter Therapie mit Antibiotika; Pat. dann wegen Zeichen einer enormen Cerebralsklerose zur Hospitalisierung verlegt.

Fall 2

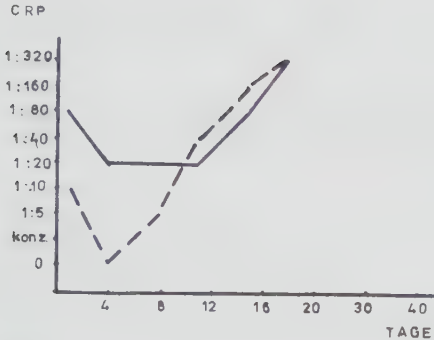


Abb. 16

A.K., 64 J.

Vorgeschichte: Asthma br. seit 15 Jahren bekannt, vor 8 Jahren stationäre Aufnahme zur kons. Behandlung eines Ulcus ventr.

Aufnahmediagnose: Ruhedyspnoe

Verlauf: nach 14 Tagen ohne wesentl. Besserung abundante Magenblutung, die zusammen mit dem Asthma br. als Ursache des 4 Tage später eintretenden exitus let. angenommen wurde.

Fall 3

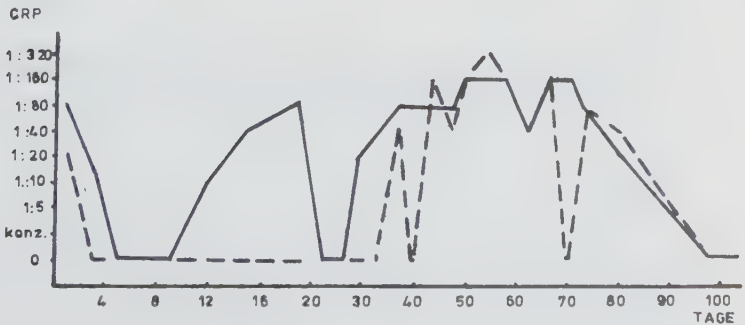


Abb. 17

D.M., 76 J.

Vorgeschichte: Asthma br. seit 20 Jahren, deshalb bereits mehrfach stat. behandelt, angeblich Allergie gegen Lacke und Farben,

Aufnahmediagnose: Status asthmaticus nach seit einer Woche zunehmender Atemnot.

Verlauf: Nach Durchbrechung des Status weitgehende Besserung der Atembeschwerden. Dann erneute Verschlechterung durch - röntgenologisch gesicherte - Segmentpneumonie. Am 72. Tag apoplektischer Insult mit vorübergehender Facials Parese rechts und motorischer Aphasie, jedoch ohne weitere periphere Ausfallerscheinungen. Nach 5 Wochen Pneumonie zurückgebildet, ebenfalls die durch encephalomalazischen Insult bedingten motor. Sprachstörungen.

Fall 4

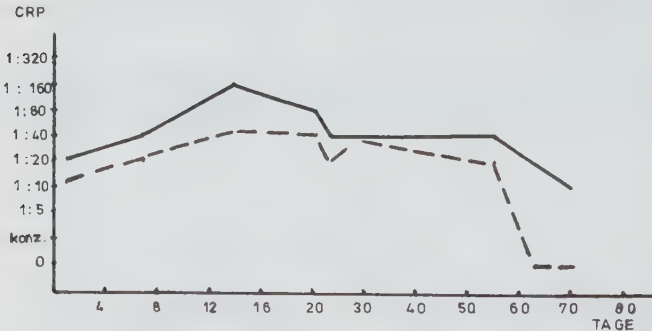


Abb. 18

E.R., 57 J.

Vorgeschichte: witterungsbedingtes Bronchialasthma seit etwa 10 Jahren; seit 24 Jahren Tbc, die in den letzten 4 Jahren als inaktiv betrachtet wurde.

Aufnahmediagnose: zunächst mäßig starke Atembeschwer-

den bei einer Routineuntersuchung beim ambulant behandelnden Arzt. (Blut für CRP-Bestimmung entnommen). Am Nachmittag dieses Tages apoplektischer Insult mit Hemiparese li.

Verlauf: im Verlauf von 2 Monaten Behebung der durch den Insult hervorgerufenen motorischen Störungen. Nachdem sich die Lungentbc als inaktiv erwies, Entlassung ohne wesentliche Besserung der asthmoiden Beschwerden.

Fall 5

CRP

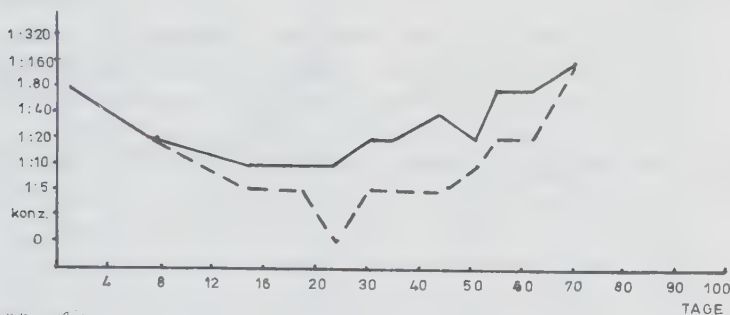


Abb. 19

A.R., 62 J.

Vorgeschichte: Asthma br. seit 1945; in den letzten Jahren wegen der respiratorischen Insuffizienz mehrfach stationär behandelt, dennoch ständige Verkürzung der beschwerdefreien Intervalle; in den letzten Monaten überhaupt nicht mehr belastungsfähig.

Aufnahmediagnose: Hochgradige Orthopnoe und generalisierte Cyanose, trockene RG über der gesamten Lunge bei verlängertem Expirium.

Verlauf: anfangs geringe Besserung durch hochdosierte i.v. Gaben von Aminophyllin. Trotz Antibiotika und ho-

nen Prednisongaben keine weitere Besserung der resp. Insuffizienz. Deshalb Tracheotomie. 2 Tage später exitus let. unter den klinischen Zeichen eines Rechtsherzversagens, das autoptisch bestätigt wurde. Ursache dafür relativ frisch gangränisierender Lungenabszess im rechten Unterlappen.

Fall 6

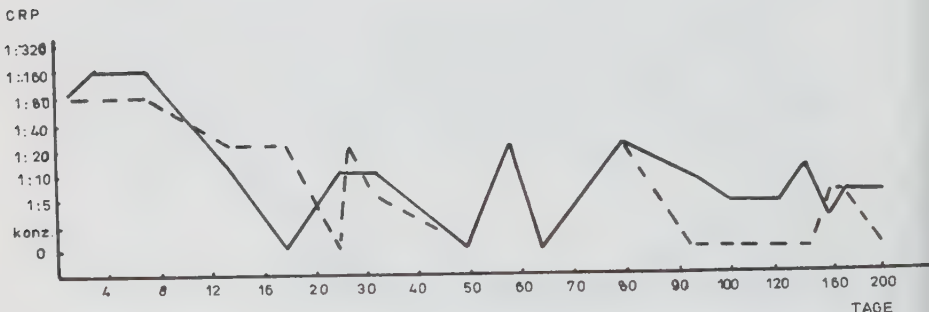


Abb. 20

F.S., 64 J.

Vorgeschichte: Asthma br. seit dem 23. Lebensjahr. Angeblich Allergie gegen Primeln, Tulpen, Chrysanthemen, Allergietestung nie durchgeführt. Seit 24 J. Lungentbc.

Aufnahmediagnose: Einweisung wegen der Lungentbc, die sich im Verlauf 7 monatiger Beobachtung als inaktiv erwies. Dann Auftreten starker asthmatischer Beschwerden (von diesem Zeitpunkt ab CRP bestimmt). Zusätzlich Diabetes mellitus festgestellt.

Verlauf: Anfangs stärkste asthm. Beschwerden, danach in Intervallen Auftreten geringerer Beschwerden. Am 64. Tag des Untersuchungszeitraumes Bruch der ossa metatarsales II, III, IV des li. Fusses. In den letzten 2 Monaten Auftreten eines Ulcus ventriculi. nach Abheilung unter konserv. Therapie Entlassung in befriedigendem Zustand; von asthm. Beschwerden weitgehend frei.

In allen Fällen dieser Gruppe läßt sich aus dem CRP-Titer am Beginn des Untersuchungszeitraumes auf die Schwere der asthmatischen Beschwerden schließen: Starke Atembeschwerden bis zum Status asthmaticus bei Titern von 1:80 im Kapillartest (im Latextest Titer von 1:10 bis 1:80). Geringere Beschwerden in den Fällen mit einem Titer von 1:20 (Latex 1:10).

Nach dieser anfangs gut erkennbaren Relation zeigte sich im weiteren Verlauf bei folgenden pathologischen Prozessen ein CRP-Anstieg, ohne daß er von entsprechenden asthmatischen Beschwerden. Es läßt sich deshalb weder bejahen noch verneinen, daß die fremde Ursache den CRP-Titer beeinflusste. Ebenso muß diese Frage bei den Fällen inaktiver Tbc (2 Fälle), Diabetes mellitus (1 Fall) und Cerebralsklerose (1 Fall) unentschieden bleiben. Ein plötzlicher Anstieg war hier ohnehin nicht zu erwarten, doch konnte durch diese Pathien die CRP-Kurve insgesamt erhöht sein.

Nach der Literatur waren bei Pneumonie (18,44,50,52, 85), Apoplexie (37,97), nach der Tracheotomie, generell bei Operationen (5,10,16, 43,59,69) und bei der Fraktur (58) positive CRP-Befunde zu erwarten.

Bei inaktiver Tbc (7,26,66,99) und bei Cerebralsklerose (39) wurde das Auftreten des Proteins nicht beobachtet. Ebenfalls kein CRP fanden Roantree und Rantz bei stark blutenden Ulci ventriculi (71).

Widersprüchlich sind die Beobachtungen beim Diabetes mellitus. Keitel (38) fand bei 228 Diabetikern eine signifikante Häufigkeit positiver Werte in Abhängigkeit von der Höhe der Glykosurie, ähnlich war das mit dem Kapillartest gewonnene Ergebnis von Reuter (70). Gärtner (20) konnte dagegen mit der Immundiffusion im Agargel nach Ouchterlony nur bei 4 von 327 ambu-

lant betreuten Diabetikern CRP nachweisen. Pfaffenberg und Mitarbeiter (66) glauben, daß CRP den Schweregrad des Diabetes nicht charakterisiere. Das Ergebnis muß offenbleiben, doch lassen sich Unterschiede in den Befunden möglicherweise mit unterschiedlich sensiblen Nachweismethoden erklären.

Insgesamt ist für diese Patientengruppe festzustellen, daß Komplikationen fremder Genese den CRP-Titer selbständig beeinflussten, sodaß der Titer eine sichere Aussage über die Asthmaaktivität nicht mehr zuließ.

3.1.5. ZUSAMMENFASSUNG FÜR KAPILLAR- UND LATEXTEST

Abschließend für den Kapillar- und Latextest seien die CRP-Befunde der ersten vier Wochen für die Patientengruppen I bis III gegenübergestellt. Die atypische Gruppe IV soll außer Betracht bleiben.

GRUPPE I

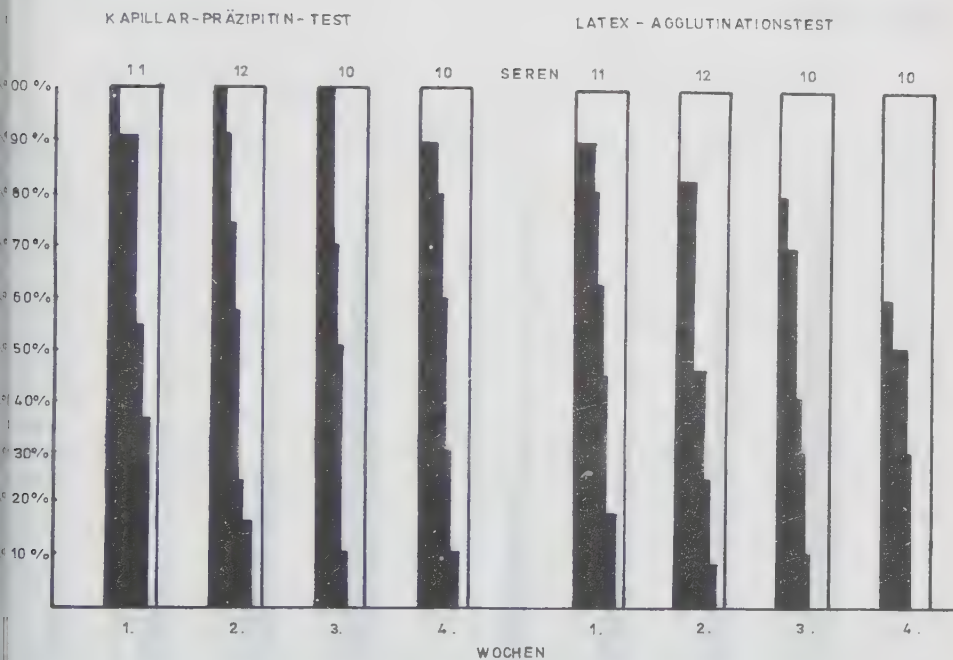


Abb. 21

GRUPPE II

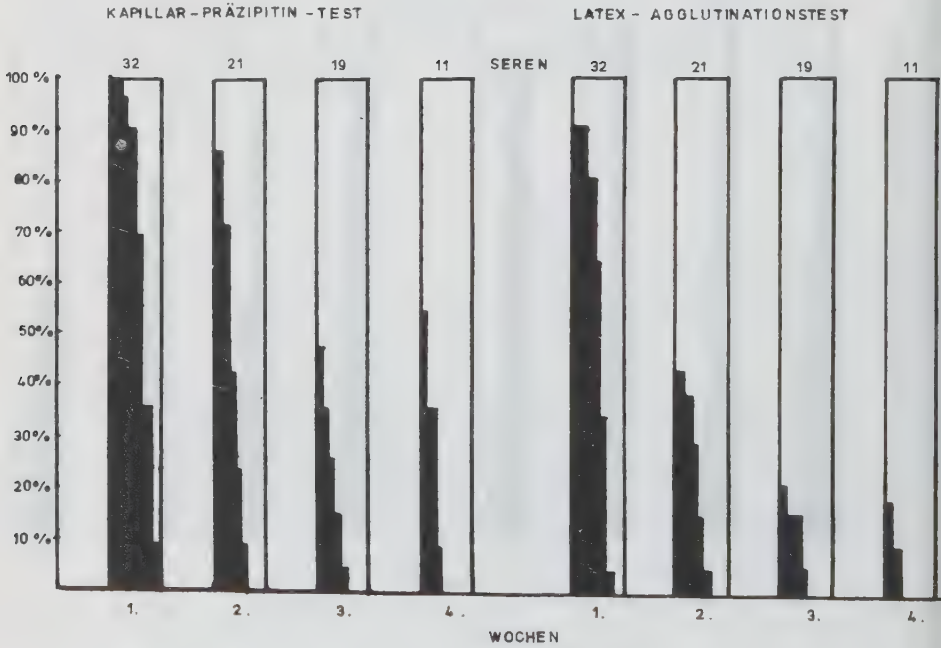


Abb. 22

Abb. 23

Auch bei diesem Vergleich zeigt sich eine deutliche Konkordanz zwischen CRP-Verhalten und Asthmaaktivität. Titerhöhe und Häufigkeit positiver CRP-Werte korrespondieren der Schwere des asthmatischen Erscheinungsbildes und sind für die jeweilige Patientengruppe charakteristisch ausgeprägt. Zugleich ist erkennbar, wie der Latextest dem Kapillartest gegenüber auf niedrigere Titerstufe versetzt ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich mit beiden Verfahren eine deutliche Abhängigkeit zwischen CRP-Verhalten und asthmatischem Krankheitsgeschehen nachweisen ließ. Der Höhe des CRP-Titers entsprach regelmäßig die Schwere der asthmatischen Erscheinungen; solange Beschwerden von gewisser Erheblichkeit

bestanden, blieb auch CRP nachweisbar. Von der Medikation wurde das Auftreten des Proteins nach den vorliegenden Beobachtungen nicht selbständig beeinflusst.

Als sensibleres Nachweisverfahren erwies sich der Kapillartest; der Latextest zeigte früher negative und insgesamt niedrigere Werte als der Kapillartest,

3.2. IMMUNDIFFUSION IM AGARGEL NACH OUCHTERLONY

Bei der Durchführung des Tests gelang es nicht, an Hand der Präzipitationslinien die erwartete Abstufung nach Titern vorzunehmen. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde die Linie nur zwischen konzentriertem und 1:5 verdünnten Serum und dem Antiserum sichtbar. Allerdings zeigte die Linie in ihrer Ausprägung verschiedene Stärkegrade, die eine Abstufung nach Titern aber nicht zuließen. So war nur eine Unterteilung in positiv und negativ möglich.

Von 334 untersuchten Seren erwiesen sich 104 (=31,13%) als positiv.

Diesen positiven Befunden standen in den übrigen Tests folgende Werte gegenüber:

Immundiff.	Kap.	Lat.	Papierchr.
104 pos.	1:320 (5)	1:320 (2)	stark pos. (14)
	1:160 (26)	1:160 (11)	pos. (47 von 81)
	1:80 (47)	1:80 (30)	schwach pos.
	1:40 (26 von 42)	1:40 (26 von 36)	(1 von 43)
		1:20 (16 von 36)	
		1:10 (6 von 31)	
		1:5 -	
		konz. -	
		Ø (13 von 164)	

Die Übersicht zeigt, daß die Immundiffusion die hohen Werte der übrigen Tests ausnahmslos erfasst und damit zugleich bestätigt. Der Übergang zu negativen Werten im Agargel ist im Kapillartest (bei 1:40) und im chromatographischen Verfahren (bei positiv) als scharfe Grenze ausgeprägt. Die unterhalb dieser Grenze liegenden Befunde dieser beiden Verfahren wurden mit der Immundiffusion nicht mehr registriert. Das bei dem Titer von 1:40 und bei der Stufe positiv etwa gleichviel positive wie negative Befunde in der Immundiffusion auftreten, spricht dafür, daß der wirkliche Grenztiter im Kapillartest zwischen 1:40 und 1:80 und im papierchromatographischen Verfahren zwischen stark positiv und positiv liegt.

keine feste Grenze ist für den Latextest anzugeben, bei dessen negativen Werten das Verfahren nach Ouchterlony noch positive Befunde aufweist. Diese Beobachtung stimmt mit dem oben gefundenen Ergebnis überein,

daß der Latextest nicht so empfindlich ist wie der Kapillartest.

bei der Aufteilung der positiven Befunde der Immun-
diffusion auf die Patientengruppen sind sie nahezu
gleichviel auf die Gruppen I, II und IV, wesent-
lich weniger auf die Gruppe III.

Zeitliche Verteilung der positiven Befunde

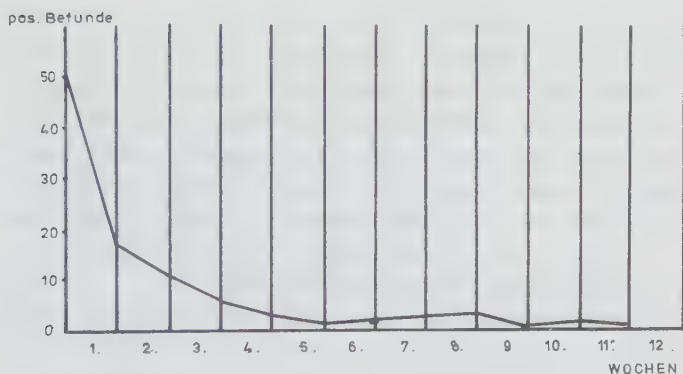


Abb. 24

Gruppe	I	II	III	IV
pos. Werte insgesamt	32	32	10	30
pro Patient	4,57	2	0,90	5

Besonders deutlich wird der Zusammenhang zwischen Patientengruppe und Positivität des Tests beim Vergleich der positiven Befunde, die im Durchschnitt in den einzelnen Gruppen auf den einzelnen Patienten entfallen. Läßt man die Sondergruppe IV außer Betracht, so zeigt die Gruppe mit den stärksten asthmatischen Erscheinungen (I) den fünffachen Wert der Gruppe mit den geringsten Beschwerden (III). Vergleicht man dazu die zeitliche Verteilung, so zeigen sich positive Werte im Agarmilieu im wesentlichen zu Beginn der Behandlung. (s. Abb. 24).

Wie bei der relativen Unempfindlichkeit der Methode zu erwarten, war CRP damit nur in der Zeit starker klinischer Erscheinungen nachweisbar, die etwa bis zum Ende der vierten Woche abgeklungen waren. Die dann folgenden positiven Befunde stammen von einem Patienten, bei dem eine Pneumonie auftrat, und - in der achten und neunten Woche - von einem Patienten, der am Ende der neunten Woche starb.

Bei sieben Patienten blieb die Immundiffusion stets negativ. Alle sieben Fälle gehören zu Gruppe III, sind also Asthmatiker, die nicht im Status asthmaticus zur Behandlung kamen und im Krankheitsverlauf keine Exacerbationen oder Komplikationen zeigten.

Zusammenfassend läßt sich eine mit der Immundiffusion im Agargel nachweisbare Abhängigkeit zwischen CRP-Konzentration und Asthmaaktivität feststellen. Die Methode zeigt jedoch nur höhere CRP-Mengen an und vermag Schwankungen außer zwischen positiv und negativ nicht zu kennzeichnen.

3.3. AUFSTEIGENDE PAPIERCHROMATOGRAPHIE NACH STOSS

Als unergiebig zeigten sich bei diesem Verfahren Verdünnungsreihen.

Selbst bei Verdünnungen von 1:640 war eine Intensitätsabnahme mit dem Auge nur in seltenen Fällen zu erkennen. Da sich höhere Verdünnungen aus Kostengründen verboten, war deshalb an Hand der Titergrade keine Abstufung nach der Stärke der Positivität zu erzielen.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob die Fortführung der Verdünnungen Aussagen über die Positivität ermöglicht und ob mit der Methode nach Stöss ein besonders empfindliches Nachweisverfahren zur Verfügung steht. Dafür spricht, daß keine negativen Befunde auftraten.

Eine Abstufung nach der Positivität war dagegen bei einem Vergleich verschiedener Seren möglich.

Miteinander verglichen zeigten die Testseren gut erkennbar und auch unter Berücksichtigung der jeweiligen Stärke der Kontrollseren, verschiedene Grade des Präzipitates. Das ermöglichte eine Einteilung in die drei Kategorien stark positiv, positiv und schwach positiv. Auf eine differenziertere Einteilung mußte verzichtet werden - und auch bei dieser Klassifizierung sind die Übergänge nicht scharf -, da objektivere Hilfsmittel zu genauerer Erfassung nicht zur Verfügung standen. Wollte man eine exakte Bestimmung durchführen, müßten auch die individuellen Schwankungen bei den Kontrollseren berücksichtigt werden. Damit würde das Verfahren allerdings noch um einen komplizierten Arbeitsgang erweitert.

Im Einzelnen brachte die Untersuchung folgende Ergebnisse:

Bei 138 Seren von 17 Patienten wurde die CRP-Bestimmung durchgeführt. Davon waren 14 als stark positiv, 81 als positiv, 43 als schwach positiv zu werten. Negativ fiel keine Probe aus.

welchen Werten diese Befunde in den anderen Tests entsprachen, zeigt die folgende Übersicht:

Chromatographie	Kapillartest	Latex	Immundiffusion
14 stark pos.	1:320 (1)	1:320 (1)	+ (14)
	1:160 (13)	1:160 (5)	
		1:80 (7)	
		1:40 (1)	
81 pos.	1:160 (2)	1:160 (3)	+ (47)
	1:80 (25)	1:80 (6)	
	1:40 (22)	1:40 (19)	ø (34)
	1:20 (13)	1:20 (13)	
	1:10 (10)	1:10 (8)	
	1:5 (3)	1:5 -	
	konz. (1)	konz. (1)	
	ø (5)	ø (31)	
43 schwach pos.	1:40 (4)	1:40 (1)	+ (1)
	1:20 (3)	1:20 -	
	1:10 (9)	1:10 (2)	ø (42)
	1:5 (3)	1:5 (2)	
	konz. (2)	konz. (2)	
	ø (22)	ø (36)	

Einem stark positivem Befund bei der Papierchromatographie nach Stöss entspricht demnach im Kapillartest ein Titer von mindestens 1:160, im Latextest ist der Grenztiter bei 1:80 anzunehmen (der eine Befund von 1:40 kann vernachlässigt werden).

Den positiven chromatographischen Befunden stehen mittelhohe Werte im Kapillar- und Latextest gegenüber. Ein scharfer Grenztiter läßt sich hier nicht angeben, lediglich die Schwerpunkte variieren. Im Latextest ist das Schwergewicht zu niedrigeren Titern verschoben. Die Immundiffusion zeigt nahezu ein Gleichgewicht zwischen positiven und negativen Befunden. Bei den schwach positiven Werten überwiegen in den drei übrigen Verfahren die negativen Werte.

Bei starker Positivität läßt sich also eine sehr weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse aller verwendeten Methoden feststellen. Mittlere und schwach positive Werte bei der Papierchromatographie lassen dagegen nur annäherungsweise eine Zuordnung zur entsprechenden Gruppe des Kapillar- und Latextests zu.

Wie die Befunde zeitlich verteilt waren, zeigt folgende Übersicht:

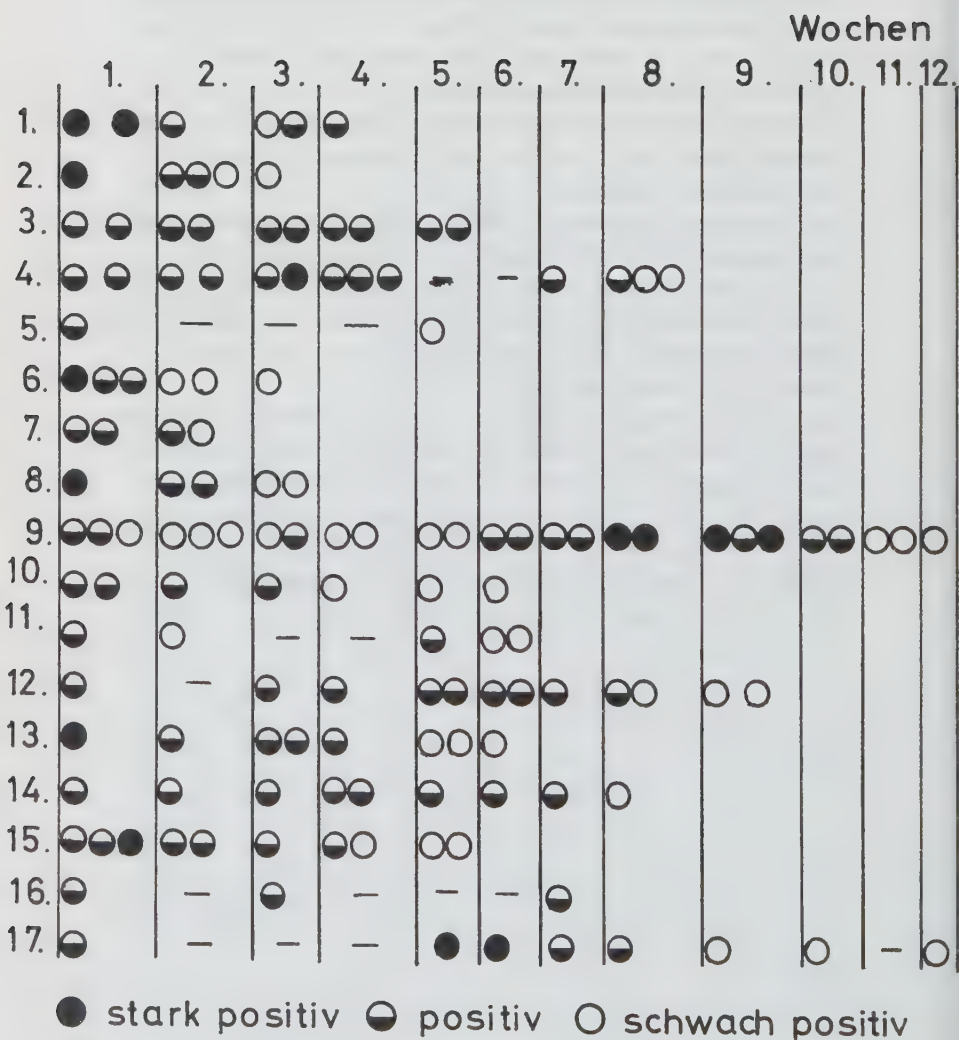


Abb. 25

Die Tabelle zeigt die stark positiven Werte in der Hauptsache am Beginn des Untersuchungszeitraumes, die schwach positiven am Ende.

Dieser zeitlichen Verteilung entsprachen die klinischen Erscheinungen. Die stark positiven Werte stammen bis auf die Fälle Nr.4 und 9 von Patienten, die im Status asthmaticus in die Klinik eingewiesen wurden.

(Patient Nr. 17 wurde zunächst ambulant behandelt. Erst der von stark positiven Werten begleitete Status asthmaticus in der 5. Woche des Untersuchungszeitraumes führte zur klinischen Aufnahme.) Der stark positive Wert bei Patient Nr.4 ergab sich aus einer Probe, die während eines asthmatischen Anfalles entnommen wurde.

Bei Patient Nr.9 sind die stark positiven chromatographischen Befunde auf eine Pneumonie zurückzuführen, die den gebesserten Zustand erneut verschlechterte.

In den übrigen Fällen führten Beschwerden wie etwa bei der Patientin Nr.5 (vgl.Abb 26) zur Behandlung, die ihren ambulant behandelnden Arzt in mittelschwerem dyspnoischen Zustand aufsuchte. Hier waren die Vergleichswerte der übrigen Verfahren:

Kap. 1:30

Lat. 1:40

Imm. +

• • • • •



Abb.26

Den überwiegend schwach positiven Werten am Ende des Untersuchungszeitraumes entsprach der jeweils gebesserte Zustand des Patienten. Die geringe Differenzierung der chromatographischen Werte läßt allerdings nur eine grobe Aussage über das Ausmaß der Besserung zu. Auch hier sei die Patientin Nr. 5 als Beispiel angeführt: Die Therapie bestand in diesem Fall in einer Asthma-Spritze (1 Ampulle Calcium, 1/8 mg Stophan-tin, 0,12 Aminophyllin und 1/4 Ampulle Atropin) und in der Gabe von Prednisolon, Antibiotika und ephedrin-haltigen Antiasthmatica zur häuslichen Weiterbehand-lung. Vier Wochen später war der Zustand der Patientin wesentlich gebessert, ohne daß völlige Beschwerdefrei-heit bestand. Die übrigen Laborwerte:

Kap. 1:40

Lat. Ø

Imm, Ø

Drei Fälle (Nr.1,3 und 16) zeigen auch am Ende der Untersuchungsreihe noch positive Werte.

Im Fall Nr.1 traten nach vorübergehender Besserung vor der Entlassung wieder verstärkte Beschwerden auf. bei den Patienten Nr.3 und 16 waren während der gesam-ten Behandlungszeit keine Intensitätsschwankungen zu verzeichnen. Mit diesem Ergebnis stimmt der klinische Befund überein. Bei dem Patienten Nr.3 ließ sich trotz intensiver Therapie mit Antibiotika, Aminophyllin und theophyllinhaltigen Asthmamitteln keine Besserung er-zielen. Das Asthma bronchiale ist bei diesem Patienten seit 28 Jahren bekannt; zudem hat sich ein Cor pulmo-nale ausgebildet. Der Patient wurde schließlich auf eine Station für langfristig Kranke verlegt.

Im Fall Nr.16 - asthmatische Beschwerden bestanden hier seit zwei Jahren - besserte sich eine respiratorische Insuffizienz ebenfalls nur gering. Es wurde dann ein

Kuraufenthalt verordnet.

Die Vergleichswerte der anderen Tests zeigen in beiden Fällen Intensitätsschwankungen an:

Patient Nr.3

Kap.	1:40	1:80	1:20	1:10	1:10	1:80	1:80	1:40	1:80	1:20
Lat.	1:20	1:20	∅	∅	∅	1:20	1:20	∅	1:40	∅
Imm.	∅	+	∅	∅	∅	+	+	∅	+	∅

Patient Nr.16

Kap.	1:20	1:80	1:10
Lat.	∅	1:40	1:10
Imm.	∅	+	∅

Zur Bestimmung von CRP im Serum erwies sich die aufsteigende Papierchromatographie nach Stöss als grundsätzlich geeignet. Sie bietet ein sehr empfindliches Nachweisverfahren, das noch CRP-Mengen darstellt, die von den drei anderen Tests nicht mehr registriert werden. Als Aktivitätsmesser ist das Verfahren dagegen in der verwendeten Form wegen seiner geringen Differenzierung dem Kapillar- und Latextest unterlegen. Das zeigen die schwach positiven Befunde, die nur eine ungefähre Aussage über den Grad der erreichten Besserung zuließen, und die Fälle, in denen die chromatographischen Werte jeweils über einen längeren Untersuchungszeitraum gleichblieben, während im Kapillar- und Latextest Schwankungen nachzuweisen waren, die mit Schwankungen im klinischen Erscheinungsbild einhergingen.

Doch auch bei der geringen Differenzierung zeigten die nach dieser Methode untersuchten Seren eine CRP-Intensität, die dem jeweiligen Krankheitsbild parallel ging. Am deutlichsten trat die Beziehung zwischen CRP und Asthmaaktivität bei Patienten im Status asthmaticus hervor. Diesem Zustand entsprach grundsätzlich ein stark positiver CRP-Befund. Aber auch bei den positiven und schwach positiven Werten war eine Abhängigkeit von dem jeweiligen Krankheitszustand deutlich erkennbar, auch wenn diese Befunde nur eine grobe Abstufung nach der Aktivität zuließen.

Insgesamt ergab der Test demnach eine Beziehung zwischen dem C-reaktiven Protein und dem Asthma bronchiale, derart, daß die Menge des CRP im Serum die Aktivität des Asthma bronchiale kennzeichnet.

3.4. VERGLEICH DES CRP-NACHWEISES MIT ANDEREN UNSPEZIFISCHEN REAKTIONEN

Um zu bestimmen, ob der CRP-Nachweis für die Kontrolle der Asthmaaktivität besser geeignet ist als die üblicherweise dazu herangezogenen Reaktionen wie Temperatur, BSG und Leukozytenzählung, sei er mit ihnen verglichen.

Soweit in der Folge CRP-Konzentrationen anzugeben sind, wird der im Kapillartest gefundene Titer angeführt. Er hat sich in der bisherigen Untersuchung als jeweils genauester CRP-Wert herausgestellt.

3.4.1. TEMPERATUR

Die Temperatur konnte mit Ausnahme der sechs ambulant behandelten Patienten, in allen Fällen überwacht werden. Die beobachteten Patienten lassen sich in folgende Gruppen unterteilen:

- 1) 13 Patienten, die während des gesamten Untersuchungszeitraumes subfebrile Temperaturen aufwiesen. Sie gehörten etwa zu gleichen Teilen zu den Asthmatikergruppen I bis IV (3 zu I, 4 zu II, 4 zu III, 2 zu IV).
- 2) 8 Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung die Temperatur leicht erhöht war und später normal wurde. Alle Fälle wurden im Status asthmaticus aufgenommen.
- 3) 12 Patienten mit normaler Temperatur. Davon waren 5 Patienten im Status aufgenommen worden (2 zu Gruppe I, 3 zu Gruppe II), die übrigen gehörten zu Gruppe III (4) und IV (3).
- 4) 1 Patientin (Gruppe II), bei der die Temperatur - im Status asthmaticus gemessen - kurzfristig auf nahezu 39°C anstieg.

Die Übersicht zeigt überwiegend, jedoch ohne strenge Gesetzmäßigkeit, eine Temperaturerhöhung im Status asthmaticus. Doch von den im Status erhöhten Fällen abgesehen, traten entweder nur einheitlich subfebrile oder einheitlich normale Werte auf. Die Schwankungen der CRP-Konzentration während des Krankheitsverlaufs, und einhergehend die Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild, ließen sich an der Temperaturkurve nicht verfolgen. Da zudem febrile Temperaturen fehlten,

vermögen die vorliegenden Befunde keine sichere Relation zwischen CRP-Konzentration und Temperatur zu rechtfertigen. Dieses Ergebnis findet Unterstützung in der Literatur. Ash (4), Hedlund (29,30) und Hill (32) verneinen, insbesondere bei subfebrilen Werten, eine sichere Parallelität zwischen C-reaktivem Protein und Temperatur; Keitel und Mitarbeiter (39) sprechen von einer lockeren Beziehung zwischen CRP-Befund und Temperaturerhöhung. Löffström (50) (bei Fällen akuter Luftwegsinfektion, soweit bakterielle Komplikationen hinzutraten) und Baldauf (5) beobachteten dagegen eine Parallelität, doch lagen bei ihnen febrile Befunde vor.

3.4.2. LEUKOZYTENZAHLE

Die Gesamtleukozytenzahl konnte in 24 Fällen mit dem CRP-Befund verglichen werden. Bei einem Grenzwert von 10.000 ließ sich in acht Fällen eine Leukozytose feststellen, doch stieg der Wert nie über 15.000. Die nachfolgende Zusammenstellung zeigt die CRP-Titer, die dem weißen Blutbild entsprachen.

CRP-Titer	Anzahl der Proben bei einer Leukozytenzahl	
	über 10.000	unter 10.000
1:160	2	3
1:80	2	4
1:40	3	3
1:20	-	1
1:10	1	1
neg.	-	4

Eine Leukozytose ging danach generell mit einem erhöhten CRP-Wert einher. Doch fand sich umgekehrt nicht stets bei hohen CRP-Titern auch eine über der Norm liegende Leukozytenzahl, sondern etwa nur in der Hälfte der untersuchten Fälle. Es läßt sich also von einer einseitigen Relation zwischen CRP-Befund und weitem Blutbild sprechen. Auf Grund der geringen Zahl von Vergleichswerten ist dies Ergebnis jedoch mit der vorliegenden Arbeit nicht zu erweisen.

Doch bestätigen Berichte in der Literatur eine lose Korrelation zwischen CRP und Leukozytenzahl (50,77). Umstritten ist dabei, ob die CRP-Bildung die trägere (so Baldauf) oder die beweglichere (so Reuter) Reaktion darstellt. Für die vorliegende Untersuchung genügt die Feststellung, daß sich der CRP-Nachweis als objektives Hilfsmittel für die Bestimmung der Asthmaaktivität der Leukozytenzählung als deutlich überlegen erwies.

3.4.3. BLUTKÖRPERCHENSEDIMENTATIONSGESCHW. DIGREIT

In 37 Fällen konnte die ASG synchron mit der CRP-Konzentration bestimmt werden. Als normal wird ein Ein-stundenwert bis 10 mm betrachtet.

Über das Verhältnis zwischen CRP-Titer und Sedimentationsrate gibt Abb. 27 einen Überblick

BSG in mm/h

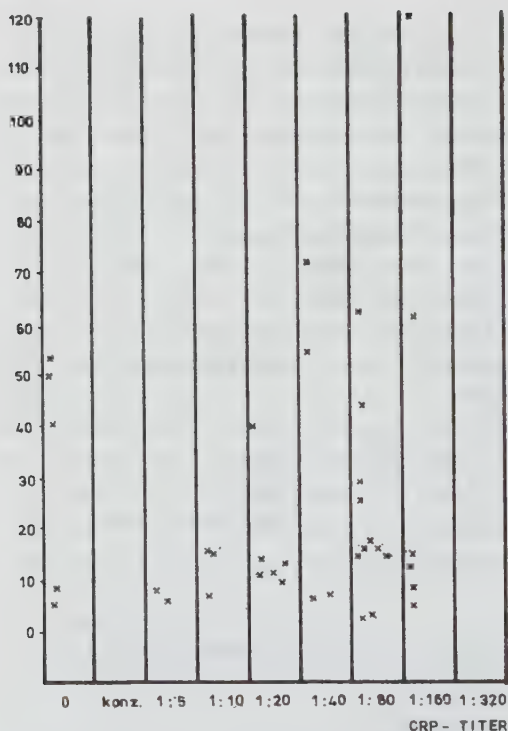


Abb.27

Dabei zeigt sich, daß in 24 Fällen (=64,86%) die Werte gemeinsam erhöht oder gemeinsam negativ waren. Den sieben höchsten BSG-Befunden dieser Untersuchung entsprechen ausschließlich CRP-Titer ab 1:20. Die massig erhöhten Werte der BSG verteilen sich dagegen - mit einem Hauptgewicht bei 1:20 und 1:80 - über CRP-Konzentrationen von 1:10 bis 1:160. Eine Diskrepanz zwischen den Befunden beider Methoden

besteht in 13 Fällen (= 35,14%). Bei 10 von ihnen lag lediglich der CRP-Wert, bei 3 Fällen allein die Sedimentationsrate ausserhalb der Norm. Die Fälle allein erhöhter BSG waren in einem Stadium fast völliger Beschwerdefreiheit nach vorher starken asthmatischen Erscheinungen zu verzeichnen.

Soweit die BSG normal, aber CRP nachweisbar war, zeigte sich eine Konkordanz zwischen fast beschwerdefreiem klinischen Bild und der normalen BSG bei den Patienten mit dem CRP-Titer von 1:5. Der einzelne Titer 1:10 stammt von einem Patienten in schlechtem AZ mit über 30-jähriger Krankengeschichte und schlechter Prognose. Ab Titer 1:20 stimmen klinisches Bild und normale BSG nicht mehr zusammen. In diesen sieben Fällen (= 18,91%) erfolgte die Blutentnahme sechsmal kurz nach der klinischen Aufnahme im Status asthmaticus (3 Fälle) oder mit geringeren Beschwerden (3 Fälle), einmal nach einer Tracheotomie.

Führt man das Ergebnis zusammen, so verhalten sich BSG und CRP-Messung überwiegend gleichsinnig. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP-Titers und der Sedimentationsrate ist erkennbar. Doch lässt die BSG, soweit sie nicht eindeutig erhöht ist, keinen sicheren Schluss auf die Stärke des asthmatischen Prozesses zu (ebenso Döll, Reuter, Schwarz, Seidel).

Sofern BSG und CRP nur je allein von der Norm abweichen, blieb die Sedimentationsrate entweder noch im verbesserten Stadium erhöht oder sie war am Anfang trotz starker Beschwerden noch normal. Auch diese Beobachtung entspricht Feststellungen der Literatur, wonach das CRP früher erscheint und verschwindet, als die BSG reagiert. Soweit eine Parallellität zwischen BSG und CRP fehlt, ist die zeitliche Verschiebung beobachtet.

geführt (14,26,32,52,70). Für den Zweck, die Aktivität des asthmatischen Prozesses zu kontrollieren, hat sich die CRP-Bestimmung im Vergleich zur BSG als besser geeignet erwiesen.

4.0. AUSWERTUNG UND DISKUSSION

4.1. AUSSAGE ÜBER DIE METHODIK

Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, hängt bei der Bestimmung des C-reaktiven Proteins das Ergebnis nicht unbedeutend von der verwendeten Methode ab. Der Vergleich (Abb.28) zeigt die unterschiedlichen Verhältnisse von negativen und positiven Befunden in den einzelnen Verfahren.

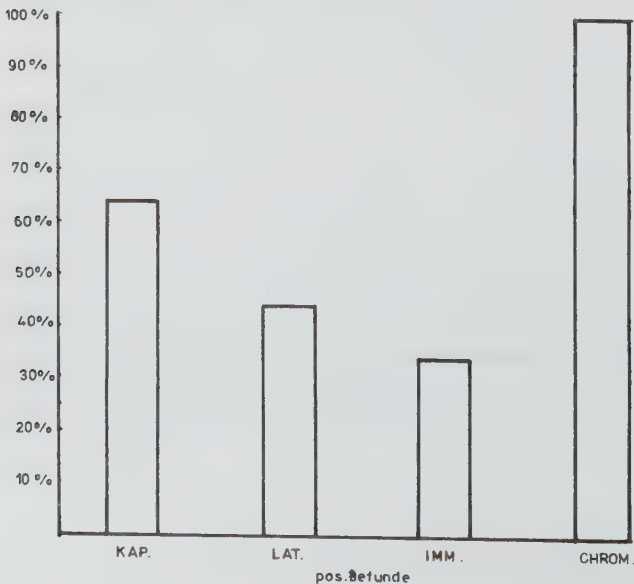


Abb.28

Den Anforderungen an ein optimales Testverfahren wie Differenzierungsmöglichkeit, klare Grenze zwischen abnormen und normalen Werten, technische Einfachheit, entsprach am besten der Kapillartest. Er wurde auch bei den meisten der bisherigen Arbeiten über CRP verwendet.

Wesentlich für die gute Eignung des Tests war das Anlegen von Verdünnungsreihen. Sie ermöglichten eine genaue Titerbestimmung - die Präzipitathöhe ist zu ungenau (96) - und dadurch eine weitgehende Differenzierung der Befunde.

Der Latextest und die Immundiffusion erwiesen sich gegenüber dem Kapillartest als unempfindlicher. Der Latextest zeigte durchschnittlich niedrigere und teilweise falsch negative Werte. Diese Beobachtung bestätigt auch Reuter (70). Die Immundiffusion erfaßte, wie die Methode es erwarten ließ, nur stärkere CRP-Konzentrationen und ließ lediglich eine Differenzierung zwischen positiven und negativen Werten zu.

Die Papierchromatographie nach Stöckl war in der verwendeten Form in sich zu undifferenziert, um geringe CRP-Schwankungen darzustellen. Andererseits registrierte der Test noch Werte, die in den übrigen Verfahren als negativ erschienen und erwies sich damit als sehr empfindlich. Allerdings könnten die stets positiven Befunde dieser Methode auch bedeuten, daß CRP in geringsten Konzentrationen ständig im Organismus vorhanden ist. Das würde dem Ergebnis von Götz und Mitarbeitern (22) entsprechen, das aber nicht ohne Vorbehalte betrachtet werden kann (42), weil bei Götz Serum einer Blutbank zu den stets positiven Befunden führten. Yocum und Doerner (95) schließen im gleichen Fall auf latente pathologische Prozesse bei den Blutspendern.

Gegenüber den zum Vergleich überprüften unspezifischen Reaktionen (Temperatur, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl) erwies sich der CRP-Nachweis als Verlaufskontrolle deutlich überlegen, soweit die beschränkte Zahl an Vergleichswerten eine Aussage zulässt. Selbst bei den unempfindlicheren CRP-Nachweisverfahren war eine Abhängigkeit zwischen CRP und klinischem Bild deutlicher festzustellen als zwischen BSG und Krankheitsgeschehen. Bei der Temperatur und Leukozytenzählung trat eine gesicherte Beziehung zum asthmatischen Prozess ohnehin nicht hervor.

4.2. DISKUSSION

Beobachtungen, die sich über den jeweiligen Behandlungszeitraum erstreckten, ergaben bei 40 Patienten mit Asthma bronchiale eine deutliche Abhängigkeit des CRP-Befundes von der Aktivität des asthmatischen Prozesses. Bei 334 Serumproben, deren CRP-Gehalt gleichzeitig nach vier Verfahren - durch Verdünnungsreihen in genauerer Konzentration - bestimmt wurde, korrespondierte der CRP-Befund in Titerhöhe und Häufigkeit positiver Werte mit der Schwere der klinischen Erscheinungen. Eine Konkordanz war nur dann zu verneinen, wenn das asthmatische Geschehen von Prozesses anderer Genese überlagert war.

Die Feststellung, daß das C-reaktive Protein beim Asthma bronchiale im Gegensatz zu den meisten anderen allergischen Erkrankungen (9,11,78) in signifi-

kanter Häufigkeit auftritt, ist in der Literatur bekannt und wurde durch Untersuchungen - etwa von Kaplan u.a. (36), Aaronson u.a. (4), Smith und Skaggs (70), Tuft und Scherr (66), Oehme (63) und Prasad u.a. (66) erwiesen.

Neu an dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die beobachtete Konkordanz zwischen CRP und klinischem Erscheinungsbild. Als Bestätigung findet sich in der Literatur hierfür nur eine Stimme, die auf eine Abhängigkeit des CRP-Befundes von der Asthmaaktivität hinweist (Prasad). Prasad kommt zu diesem Ergebnis auf Grund von CRP-Bestimmungen, die er je einmal im aktiven und ruhigen Intervall seiner Patienten durchführte. Wie in den übrigen Untersuchungen über CRP und Asthma stand auch bei Prasad die Frage der differentialdiagnostischen Eignung des CRP-Tests im Vordergrund, für deren Beantwortung einmalige CRP-Bestimmungen genügten. Aus demselben Grund blieb eine genaue zeitliche Zuordnung zur konkreten Krankheitssituation in diesen Arbeiten unberücksichtigt.

Eine Erklärung für Auftreten und Beziehung des CRP zum asthmatischen Geschehen hängt davon ab, wie das C-reaktive Protein zu deuten ist; sie wird kompliziert durch die vielfältige Ätiologie des Asthma bronchiale (35,84).

Die schon genannten Autoren fanden positive CRP-Werte in besonderem Maße (Bis zu 87%, Aaronson) bei Patienten, die sie zum infektiösen oder infektiiv-atopischen Asthma typ rechneten und die gerade eine Infektion der oberen Luftwege überstanden hatten. Mit dieser entzündlichen Komponente versuchten Kaplan und Aaronson das Auftreten des CRP zu erklären.

Auch das Patientengut der vorliegenden Untersuchung ließe sich diesem Typ zuordnen. Doch maßgebliche Untersuchungen zum Asthma bronchiale (35,84) verzichteten auf

eine Einteilung in Asthmatypen und betonen, daß infektiöse Faktoren in den meisten Fällen - nach Williams (88) 88% - zu begehren sind.

Dazu kommt, daß Infektionen der oberen Luftwege bei Nicht-Asthmatikern nicht mit CRP-Bildung einhergehen (31).

Die entzündliche Komponente vermag deshalb allein das Auftreten des CRP nicht zu erklären. Prasad, Tuft und Scherr widersprechen auch dieser Auffassung, Smith und Skaggs lassen die Frage offen.

Geht man von der Hypothese aus, daß das C-reaktive Protein eine Antikörpervorstufe ist, so wäre das allergische Geschehen als Stimulus für die CRP-Bildung aufzufassen. Daß CRP durch Antigen-Antikörperkomplexe hervorgerufen werden können, vertreten z.B. Hokama und Mitarbeiter (33). Auch Prasad sieht hierin die Erklärung für das Auftreten des CRP beim Asthma bronchiale. Doch läßt sich schwer verstehen, weshalb das CRP eine gesicherte Beziehung zum Asthma, nicht aber zu allen allergischen Erkrankungen aufweist (11,78).

Sieht man im CRP ein Abbauprodukt des Zelleiweißes, so ist nach nekrobiotischen Vorgängen beim Asthma zu fragen.

Gewebsuntergänge oder Destruktionen größeren Ausmaßes werden nicht berichtet (25,34).

Bronchoskopische Beobachtungen, die Salvato (73) bei 20 Asthmatikern durchführte, zeigten aber quantitative und qualitative Veränderungen des Epithels. Insbesondere fand er ausgedehnte Epithelflächen durch Hypersekretion, häufig holokriner Natur, zerstört, Schäden an den Mastzellen, die an Zahl und Größe verringert waren, die Granulation verloren hatten oder zerstört waren, sowie weitere Symptome für Gewebsschäden.

Dem entsprechen Berichte von Sanerkin und Evans (74)

sowie Naylor und Railey (62), die Epithelzellen im Sputum asthmatischer Patienten in charakteristischer Häufigkeit (Sanerkin 94a) beobachteten. Ferner fanden Nishkin und Wagner (57) im Lungenszintigramm von Patienten im Status asthmaticus herdförmige Durchblutungsstörungen, während die Röntgenaufnahmen in den meisten Fällen normal waren. Szintigramme in den freien Intervallen zeigten eine deutlich verbesserte arterielle Lungendurchblutung. In die Vorstellung, vom CRP als Abbauprodukt ließe sich auch gut einordnen, daß die CRP-Konzentration der Schwere des Krankheitsprozesses folgt, da bei starken Beschwerden eine stärkere Gewebsschädigung zu erwarten ist.

Die beobachtete Korrelation zwischen CRP-Serum und Asthmaaktivität findet hier ihre überzeugendste Erklärung und unterstützt damit die Hypothese, daß das C-reaktive Protein ein Abbauprodukt zerstörter Zellen sei.

5.0. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Bei 40 Patienten mit Asthma bronchiale wurde während des jeweiligen Behandlungszeitraumes der CRP-Nachweis im Blutserum mit den klinischen Krankheitserscheinungen verglichen. Bis auf sechs Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes Komplikationen anderer Genese auftraten, wurde in allen Fällen eine deutliche Abhängigkeit des CRP-Gehaltes von der Stärke des asthmatischen Prozesses festgestellt. Ein Vergleich mit anderen unspezifischen Reaktionen (Temperatur, Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl) zeigte den CRP-Nachweis als feinsten Indikator der asthmatischen Aktivität.
- 2) Der CRP-Gehalt der 334 gewonnenen Proben wurde synchron mit dem Kapillar-Präzipitin-Test nach Anderson und McCarty, dem Latex-CRP-Agglutinationstest, der Immundiffusion im Agarosegel nach Ouchterlony und mit der aufsteigenden Papierchromatographie nach Stöckl bestimmt. In allen Fällen wurden Verdünnungsreihen angelegt, die sich aber nur im Kapillar- und Latextest als sinnvoll ergaben. Unter den vier Bestimmungsverfahren erwies sich der Kapillar-Präzipitin-Test als das geeignetste.

6.0. LITERATUR

1. AARONSON A.L., KAPLAN M.A., GOLDIN M., LIBRETTI A., GOLDMAN B. : C-reactive protein in bronchial asthmatic patients. *Ann.Allergy* 13, 586-591; 1955
2. ABERNETHY T.J., AVERY O.T.: Occurrence during acute infections of protein not normally present in blood; distribution of reactive protein in patients' sera and effect of calcium on flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J.Exper.Med.* 73 , 173-182; 1941
3. ANDERSON H.C. and MC CARTY M. : Determination of C-reactive protein in blood as a measure of activity of disease process in acute rheumatic fever. *Am.J.Med.* 8 , 445-455; 1950
4. ASH R. : Non-specific precipitins for pneumococcic fraction C in acute infections. *J.Infect.Dis.* 53 , 89-97 ; 1933
5. BALDAUF H., MEYER W.CONST. : über den klinischen Wert des Nachweises C-reactiver Proteine im Serum bei akuten und chronischen Entzündungsvorgängen, besonders bei der Dysproteinämie einhergehenden chronischen Entzündung. *Med.Welt* 11 , 377-381 ; 1957
6. BARUA D., BISWAS S.K., NUKHERJEE A.B. : Evaluation of tests for C-reactive protein and anti-streptolysin C. *J.Ind.M.Ass.* 34 , 301-306 ; 1960
7. BRAUNE B.: Über das Vorkommen des C-reaktiven Protein bei der Lungentuberkulose. *Diss. Hamburg* 1960
8. BUSTAMANTE V., ARINO J., PINES M.L. : Localisation de la protéine C-réactive dans les fractions électrophorétique du sérum. *Presse méd.* 65 , 313-314 , 1957
9. CARCASSI V., FITZUS F. : La proteina-C reattiva nella pratica clinica. *Minerva med.* 56 , 2399-2411 ; 1957

10. CARLENS E. : Serological studies of acute otitis with particular regard to non-specific capsular swelling of type 27 pneumococci.
Acta otolar. 29 , 316-329 ; 1941
11. CATTANEO R., CONTERNO G. : La proteina -C - reattiva in pollinosici.
Minerva med. 54 , 2699-2702 ; 1958
12. CHRIST P. : Serologische Reaktionen beim akuten und chronischen Gelenkrheumatismus.
klin. Wschr. 39 , 1097-1112 ; 1961
13. CLEVE H., HARTMANN F. : Immunoelktrophoretische Untersuchungen im Serum Rheumakranker.
klin. Wschr. 35 , 334-340 ; 1957
14. COOKE R.A. : Allergy factor in disease
Ann.Int.Med. 31 , 17-32 ; 1949
15. DE CAMP G. : Probleme der Kortikosteroidtherapie des Asthma bronchiale unter besonderer Berücksichtigung der Dauertherapie.
Münch. med.Wschr. , 1541-1545 ; 1961
16. DE SIMONE G., GROSSO R. : Comportamento della proteina reattiva C nel decorso postoperatorio; studio statistico su 120 casi.
Policlinico, sez.chir. 65 , 978-990 ; 1958
17. DIAZ J. zit. nach 35
18. DÖLL H. : Das C-reaktive Protein
Zschr. ärztl. Fortbild. 56 , 100-101 ; 1962
19. GABL F. : Das C-reaktive Protein und seine Bestimmung durch Immundiffusion im Agargel.
Med.klin. 57 , 1760-1770 ; 1962
20. GÄRTNER G. : Diabetes mellitus und Tuberkulose als Ursache für die Bildung des C-reaktiven Proteins.
Diss. Halle 1966
21. GAUTIER A., SCHNEIDERGER J.J. : Qu'est-ce que la protéine - C ?
schweiz.med.wschr. 87 , 950-953 ; 1957

22. GÖTZ H., PEREZ-MIRANDA M., SCHEIFFARTH F. :
Antigeneigenschaften des C-reaktiven Proteins.
Z.Klin.Chem. 7 , 275-277 ; 1969
23. GOOD R.A. : Studies on agammaglobulinemia and
hypogammaglobulinemia.
I.Internat.Immunol.Sympos.(Basel 1959) ~
24. GOTSCH K., BORKENSTEIN E. und EBER O. : Wert-
kritik an den Aussagemöglichkeiten der CRP-
Reaktion.
Zschr.Rheumaforsch. 21 , 28-34 ; 1962
25. GOUGH J. : Post mortem differences in "asthma"
and in chronic bronchitis.
Acta allerg. 16 , 391-399 ; 1962
26. HAGHIGHI L., DOUST J.Y. : C-reactive protein in
pulmonary tuberculosis.
Dis. Chest 50 , 624-626 ; 1966
27. HAVENS W.P., jr., EICHMANN H.L., KNOWLTON M.:
Failure to find C-reactive protein in viral
hepatitis.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 75 , 108-110 ; 1950
28. HEDLUND P. : Production of acute phase protein
after nonspecific stimulation.
Acta Med.Scand.suppl. 118 , 329-344 ; 1944
29. HEDLUND P. : Appearance of acute phase protein
in various diseases.
Acta Med.Scandsuppl. 196 , 579-601 ; 1947
30. HEDLUND P., FRISK A.R. and RUCHT H. : The appea-
rance of acute phase protein after induced fever
in man.
Acta Med.Scand 131 , 417-421 ; 1948
31. HEDLUND P. : Clinical and experimental studies
on C-reactive protein (acute phase protein).
Acta Med.Scand.suppl. 361 , 1-71 ; 1951
32. HILL A.G.S. : C-reactive protein in the chronic
rheumatic diseases.
Lancet IX , 807-811 ; 1951 II
33. HOKANA Y., COLEMAN M.K., RILEY R.F. : C-reactive
protein in rabbits during immunization with
foreign proteins.
J.Immun. 85 , 72-77 ; 1960

34. JACQUELIN A., ROMAN M., GRATAY A., OLIVO H.R., SCHWARTZ B. : Les frontières de l'asthme.
Sem.Hôp.Paris 35, 1901-1906 ; 1959
35. KÄMMERER H., MICHEL H. : Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.
Verlag von J.F. Bergmann, München 1956; 3.Auflage
36. KAPLAN M.A., AARONSON A.L., HENDERSON J., GOLDIN M.: C-reactive protein levels and anti-streptolysin O titers in bronchial asthma.
Ann.Allergy 13, 29-34 ; 1955
37. KEITEL W.: Das C-reaktive Protein im Alter und bei Gefäßeiden.
Zschr.ges.inn.Med. 13, 591-596 ; 1958
38. KEITEL W. : Das C-reaktive Protein bei Diabetikern.
Zschr.ges.inn.Med. 15, 777-783 ; 1960
39. KEITEL W., DIESNER O. und BANNERT N. : Das C-reaktive Protein. Literaturübersicht und Erfahrungen bei 2.000 eigenen Bestimmungen.
Beitr.Rheum. 8, 9-53 ; 1964
40. KEITEL W. und NEUMELSTER K. zit. nach 39.
41. KINDMARK C.O. : Quantitative measurement of C-reactive protein in serum.
Clin.Chim.Acta 26, 95-98 ; 1969
42. KNIGHTS E.M., jr., HUTCHINS M., MORGAN E., PLOMPFUU J. Use of C-reactive protein test as screening procedure for blood donors.
J.Am.M.Ass. 162, 9-13 ; 1956
43. KROOP I.G., SHACKMAN N.H. : The C-reactive protein determination as an index of myocardial necrosis in coronary artery diseases.
Am.J.Med. 22, 90-98 ; 1957
44. KUNTZ E. : Der Nachweis von C-reaktivem Protein bei Kranken mit unspezifischen, mit tuberkulösen und mit malignen Lungenveränderungen.
Tuberkulosearzt 7, 420-432 ; 1963
45. KUSHNER I., KAPLAN M.H. : Studies of acute phase protein I An immunohistochemical method for the localisation of C-reactive protein in rabbits. Association with necrosis in local inflammatory lesions.
J.Exp.Med. 114, 961-974 ; 1961

46. KUSHLEK I., ARITA I., KAPLAN M.H. : Studies of acute phase protein. II Localization of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits.
J.Clin.Invest. 42 , 286-292 ; 1963
47. LIBRETTI A., KAPLAN M.A., GOLDIN M. : Precipitin analysis of C-reactive protein by gelaiffusion.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 90 , 481-483 ; 1955
48. LIBRETTI A., GOLDIN M., KAPLAN M.A. : Immunologic relationships of C-reactive protein from various human pathologic conditions.
J.Immun. 79 , 306-311 : 1957
49. LOFSTROM G. : Serologic studies in acute pneumonias.
Nord.med. 2 , 1927-1931 ; 1953
50. LOFSTROM G. : Nonspecific capsular swelling in pneumococci.
Acta Med.Scand.suppl. 141 , 7-90 ; 1943
51. LOFSTROM G. : Comparison between the reactions of acute phase serum with pneumococcus C-polysaccharide and with pneumococcus type 27.
Brit.J.Exp.Path. 25 , 21-26 ; 1944
52. MARNER J.-L., HANSEN A. : Acute phase protein reaction.
II Clinical application
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 11 , 44-49 ; 1959
53. MAC LEOD C.H., AVERY O.T. : Occurence during acute infections of a protein not normally present in blood; isolation and properties of reactive protein.
J.Exp.Med. 73 , 183-190 ; 1941
54. MC CARTY M. : Occurence during acute infections of protein not normally present in blood; crystallization of C-reactive protein.
J.Exp.Med. 65 , 491-498 ; 1947
55. MC CARTY M. : Der Nachweis von C-reaktivem Protein.
Sandoz Monographie "Diagnostische Tests" .
56. MICHEL H. : Die Langzeitsteroidtherapie in Klinik und Praxis als Prophylaktikum der asthmatischen Anfallsbereitschaft.
Int.J.proph.Med.Sozialhygiene 5 , 8-11; 1961

57. MISHKIN F., WAGNER H.N.jr. : Regional abnormalities in pulmonary arterial blood flow during acute asthmatic attacks.
Radiology 88 , 142-144 ; 1967
58. MITSUYOSHI M. : Studies on C-reactive protein. I. Clinical trial of the C-reactive protein test with various diseases.
Ann. Paediat. Jap. 2 , 103-117 ; 1957
59. MONDANI E. : Studio della proteina -C reattiva e della transaminasi glutammico ossalacetica e piruvica nella pratica chirurgica.
Arch. Sci. Med. 109 , 203-221 ; 1960
60. MONTELLA S., WOOD H.F. : Studies on the C-reactive protein. II Inhibition of the C-reactive protein response in rabbits by blockade of the reticulo-endothelial-system.
J. Exper. Med. 106 , 321-326 ; 1957
61. MOLLER W., KLEINE N. , MATTHES M. : Die Präzipitationsanalyse des C-reaktiven Proteins im Agar-Diffusionstest und seine Lokalisation in der Immunelektrophorese.
Zschr. Rheumaforsch. 17 , 226-233 ; 1958
62. NAYLOR B., RAILLEY C. : A pitfall in the cytodiagnosis of sputum of asthmatics.
J. Clin. Path. 17 , 84-89 ; 1964
63. OEHRLE R. : Die Bestimmung der Antistreptolysintiter und des C-reaktiven Proteins bei Patienten mit Asthma bronchiale und asthmoiden Zustandsbildern.
Diss. Humboldt Universität Berlin, 1964
64. OUCHTERLONY O. : Diffusion in gel; methods for immunological analysis.
Progress in Allergy 5 , 1-78 ; 1958
65. PERLMAN E., BULLOWA J.G.M., GOODKIND R. : Immunological and electrophoretic comparison of antibody to C-polysaccharide and C-reactive protein of acute phase serum.
J. Exper. Med. 77 , 97-110 ; 1943
66. PFAFFENBERG R., JÄGER H. : Zur diagnostischen Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei Diabetikern ohne und mit Lungentuberkulose.
Z. Tuberkulose 123 , 94-98 ; 1965

67. PHILLIPSON L., EVERTON E. : C-reactive protein in infancy; its appearing during the first year of life, transplacental passage and electrophoretic pattern.
Acta Paediat. 46 , 1-9 ; 1957
68. PRASAD P.N., VENKITASUBRAMANIAN T.A., VISWANATHAN R. : Studies on C-reactive protein in bronchial asthma.
Ind.J.Chest Dis. 2 , 1-7 ; 1965
69. RAFFORT M.M., SCHWARZ A.E., GRAF L. : C-reactive protein in patients following operation.
Ann.Surg. 145 , 321-325 ; 1957
70. REUTER W. : Das Verhalten des C-reaktiven Proteins im Verlauf verschiedener Erkrankungen, insbesondere rheumatischer Krankheiten und seine Beziehung zu anderen Laboratoriumsmethoden.
Beitr. Rheum. 8 , 55-70 ; 1964
71. ROANTREE R.J., RANTZ L.A. : Clinical experience with C-reactive protein test.
A.M.A.Arch.Int.M. 96 , 674-682 ; 1955
72. ROZANSKY R., BERCOVICI B. : C-reactive protein during pregnancy and in cord blood.
Proc.Soc.Exp.Biol. 92 , 4-6 ; 1956
73. SALVATO G. : Gewebshistioreaktivität der Bronchien beim Asthma.
Allergie u. Asthma 6 , 22-25 ; 1960
74. SANERKIN N.G., EVANS D.M.D. : The sputum in bronchial asthma : pathognomonic patterns.
J.Path.Bact. 89 , 535-545 ; 1965
75. SCHULTZE H., SCHWICK G., SONNET J., HEREMANS J., MICHAUX J.L. : Gamma - X - Globulin, eine immuno-elektrophoretisch nachweisbare Gamma-Globulin-Komponente mit Beziehungen zum C-reaktiven Protein.
Klin.Wschr. 38 , 62-66 ; 1960
76. SCHWARZ G. : Das C-reaktive Protein.
Fortschritte der Immunitätsforschung; Dr.Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1963

77. SELDSE L., REUTER L. : Ergebnisse der C-reaktiven Proteinbestimmungen bei rheumatischen Krankheiten, insbesondere operierten rheumatischen Herzkranken und ihre Korrelation zu anderen Serumuntersuchungen. Zschr.rheumaforsch. 21 , 79-88 ; 1962
78. SELDSE L., SKAGGS J.T. : C-reactive protein in allergic diseases. J.Allergy 27 , 330-343 ; 1956
79. STÄHSELIN A. : Über die Bedeutung des C-reaktiven Proteins in der internistischen Praxis. Helvet. med.acta 23 , 628-634 ; 1956
80. STEIN E., SMITH J.M. : C-reactive protein in acute phase of common contagious diseases. A.M.A.J.Dis.Child. 91 , 150-152 ; 1956
81. STROSS B. : Papierchromatographische Darstellung von antigen-antikörper-reaktionen. I. Präzipitationen. Zbl.bakt.I Abt.Orig. 111 , 103-117 ; 1957/58
82. STOLLERMAN G.H., GLICK S., FABEL D.J., HIRSCHFIELD I., RUSOFF J.H. : Determination of C-reactive protein in serum as a guide to the treatment and management. Am.J.med. 15 , 645-655 ; 1953
83. SWIFT H.F. : Etiology of rheumatic fever. Ann.Int.Med. 31 , 715-730 ; 1949
84. SWINEFORD O.jr. : Asthma, chronic bronchitis and emphysema. A plea for more cooperation and less competition between allergists and chest physicians. Ann.Allergy 26 , 126-137 ; 1968
85. TILLETTE W.S., FRANCIS T.jr. : Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. J.Exper.Med. 52 , 561-571 ; 1930
86. TUFT H.S., SCHERER M.S. : The significance of C-reactive protein in asthmatic patients. J.Allergy 27 , 344-351 ; 1956
87. WERNER B. : Das C-reaktive Protein. Eine Übersicht. Med.Wschr. 19 , 303-305 ; 1965

88. WILLIAMS D.A., LEWIS-PHILLIPS E., HALL L., JACOBS G., THOMAS R.A., JONES F.H., JONES R.A.F. : Assessment to the relative importance of the allergic, infective and psychological factors in asthma. *Acta allerg.* 12 , 376-395 ; 1958
89. WOOD H.F., MC CARTY E. : Measurement of C-reactive protein in human sera. Comparison of clinical tests on basis of quantitative method. *J.Clin.Invest.* 30 , 616-622 ; 1951
90. WOOD H.F. : Relationship between acute phase response and antibody production in rabbit; correlation between early appearance of C-reactive protein and subsequent antibody production. *J.Exper.Med.* 98 , 311-319 ; 1953
91. WOOD H.F. : Relationship between acute phase response and antibody production in rabbit; stimulation of C-reactive protein response by certain adjuvants and relation of this response to enhancement of antibody formation. *J.Exper.Med.* 98 , 321-329 ; 1953
92. WOOD H.F., MC CARTHY E., BLAIR R.S. : Occurrence during acute infections of protein not normally present in blood; physical-chemical properties of C-reactive protein crystallized by a modified technique. *J.Exper.Med.* 100 , 71-77 ; 1954
93. WOOD H.F., MONTILLA S. : Studies on the C-reactive protein; I. Effect of administration of C-reactive protein to normal rabbits. *J.Exper.Med.* 106 , 315-320 ; 1957
94. WOOD H.F., ANDERLE S., HANCOCK C.W., FILLBET C.F. : Studies on the C-reactive protein. III. The effect of irradiation of rabbits on the acute phase protein system. *J.Exper.Med.* 111 , 601-609 ; 1956
95. YOCUM R.S., DOERNER A.A. : A clinical evaluation of the C-reactive protein test. *A.M.A.Arch.Int.M.* 99 , 74-81 ; 1957
96. ZACH J. : Zur quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins. *Klin.Wschr.* 35 , 936-937 ; 1957

97. ZACH J., GEBERT E. : Zur klinischen Brauchbarkeit der Bestimmung des C-reaktiven Proteins.
Ärztl.Wschr. 13 , 308-313 ; 1958
98. ZACH J., ZIMMERMANN K. : Zur Lokalisation des C-reaktiven Proteins im Eiweißspektrum des Serums.
Klin.Wschr. 37 , 160-161 ; 1959
99. ZITRIN C.M. : The C-reactive protein in childhood tuberculosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 81 , 266-270 ; 1960

LEBENS LAUF

Am 19.3.1943 wurde ich, Sabine Magnus, geb. Loeckell, als einziges Kind des Opernsängers Heinz Loeckell und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Woyciekowski, in Frankfurt an der Oder geboren. Die Grund- und Oberschule besuchte ich von 1949 bis 1962 in Berlin. Am 20.2.1962 bestand ich das Abitur. Anschließend studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin, im 8. und 9. Semester an der Universität Heidelberg. Am 28.3.1969 bestand ich an der Freien Universität das Staatsexamen. Seit dem 24.4.1969 bin ich verheiratet und habe inzwischen einen Sohn. Im medizinischen Vorbereitungsdienst war ich bisher am Staatlichen Gesundheitsamt Heidelberg tätig.

